



# Rak płuca w Polsce

– perspektywa społeczna i medyczna `2016

Autorzy:

Magdalena Dylewska, Magdalena Mikułowska,  
Stanisław Nowak, dr Bogdan Falkiewicz

*Sequence HC Partners*

Jerzy Gryglewicz

Robert Zawadzki

*Uczelnia Łazarskiego*

Komentarz:

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Warszawa, listopad 2016

Przygotowanie i publikacja raportu sfinansowane przez:



**Bristol-Myers Squibb**

Ul. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
[www.b-ms.pl](http://www.b-ms.pl)

Niniejszy raport przygotowała firma:



**Sequence HC Partners Sp. z o.o.**

ul. Górczewska 30  
01-147 Warszawa  
tel. +48 22 886-47-15  
faks +48 22 638-21-29  
<https://www.linkedin.com/company/sequence-hc-partners>  
<http://www.sequence.pl>  
[biuro@sequence.pl](mailto:biuro@sequence.pl)

we współpracy z:



**Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia  
Uczelnia Łazarzkiego**

ul. Świeradowska 43  
02-662 Warszawa  
<http://instytuty.lazarski.pl/izwoz/>

# SPIS TREŚCI

<b>WPROWADZENIE DO RAPORTU .....</b>	<b>4</b>
<b>PODSUMOWANIE GŁÓWNYCH TEZ I WNIOSKÓW RAPORTU .....</b>	<b>5</b>
<b>OGÓLNE INFORMACJE O RAKU PŁUCA - NAJCZĘSTSZYM NOWOTWORZE NA ŚWIECIE I W POLSCE ..</b>	<b>7</b>
A) CHARAKTERYSTYKA CHOROBY, POSTACIE HISTOPATOLOGICZNE .....	7
B) DIAGNOSTYKA.....	10
<b>EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA.....</b>	<b>14</b>
A) DANE STATYSTYCZNE O ZACHOROWALNOŚCI.....	14
B) ŚMIERTELNOŚĆ .....	17
C) PRZEŻYWALNOŚĆ .....	20
D) EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE NA TLE EUROPY.....	22
E) PROGNOZY EPIDEMIOLOGICZNE .....	24
<b>PODSTAWOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE W RAKU PŁUCA .....</b>	<b>26</b>
A) DETERMINANTY KLINICZNE WYBORU TERAPII .....	26
B) STANDARD TERAPII NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W POLSCE .....	27
B) ROZWÓJ NOWYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH LECZENIA NDRP .....	29
<b>DETERMINANTY DOSTĘPU DO DIAGNOSTYKI ORAZ LECZENIA NDRP W POLSCE.....</b>	<b>37</b>
A) PROCES REFUNDACYJNY TERAPII RAKA PŁUCA W POLSCE .....	37
B) DOSTĘP DO ŚWIADCZEŃ ONKOLOGICZNYCH W POLSCE.....	41
C) POTRZEBY I OGRANICZENIA W DOSTĘPIE DO TERAPII INNOWACYJNYCH W POLSCE ORAZ MOŻLIWE ROZWIĄZANIA	45
<b>FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ LECZENIA RAKA PŁUCA – ANALIZA KOSZTÓW NFZ .....</b>	<b>48</b>
A) KOSZTY ŚWIADCZEŃ W ZAKRESIE PROGRAMÓW LEKOWYCH „LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C34)” ORAZ „LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNYBU (ICD-10 C34.0)” .....	48
C) KOSZTY CHEMIOTERAPII.....	52
D) FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ W ZAKRESIE RADIOTERAPII .....	54
E) FINANSOWANIE WYBRANYCH ŚWIADCZEŃ SZPITALNYCH DOTYCZĄCYCH OPERACYJNEGO LECZENIA RAKA PŁUCA	56
<b>FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ ZWIĄZANYCH Z RAKIEM PŁUCA PRZEZ ZAKŁAD UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH .....</b>	<b>63</b>
A) ABSENCJA CHOROBY SPOWODOWANA PRZEZ RAKA PŁUCA.....	63
B) ŚWIADCZENIA REHABILITACYJNE ZWIĄZANE Z LECZENIEM RAKA PŁUCA .....	63
C) RENTY Z TYTUŁU NIEZDOLNOŚCI DO PRACY SPOWODOWANE PRZEZ RAKA PŁUCA.....	64
D) WYDATKI ZUS .....	65
<b>KOMENTARZ RECENZENTA .....</b>	<b>68</b>
<b>ZASTOSOWANE SKRÓTY .....</b>	<b>70</b>
<b>SPIS WYKRESÓW I TABEL .....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>74</b>

# WPROWADZENIE DO RAPORTU

Wśród wszystkich nowotworów, rak płuca odpowiada za największą liczbę zgonów pacjentów onkologicznych w krajach wysokorozwiniętych (1). W 2012 roku na całym świecie zdiagnozowano ok. 1,8 mln nowych przypadków raka płuca - stanowi to 12,9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe (2).

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi pierwszą przyczynę zgonów w onkologii. Rocznie z jego powodu umiera ponad 20 tys. osób. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za 2013 rok wynika, iż zachorowania na raka płuca stanowiły 14% ze wszystkich 156,5 tys. przypadków nowotworów złośliwych wśród polskich pacjentów (3). Co istotne, od kilku lat rak płuca, jest również pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (3), a także obserwuje się zwiększenie zachorowań u osób niepalących.

Według onkologów, o największym przełomie w zapobieganiu i walce z rakiem płuca moglibyśmy mówić, gdyby ludzie przestali mieć kontakt z czynnikami rakotwórczymi, przyczyniającymi się do jego rozwoju. Najważniejszym z tych czynników jest palenie tytoniu, odpowiedzialne za ok. 85-90% przypadków raka płuca. Paleniu tytoniu można przypisać średnio 35% wszystkich zgonów z powodu nowotworów (4). Niestety wciąż 30% dorosłych Polaków nałogowo pali tytoń (4). Według szacunków autorów raportu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego pt. "Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce", który ukazał się w maju 2014 roku, za 10 lat liczba zgonów z powodu raka płuca może wynieść już ponad 30 tys. przypadków rocznie.

Nowotwór płuca, stanowi jedno z największych wyzwań w dziedzinie onkologii. Sięgając do historycznej literatury medycznej z 1912 roku, a więc po ponad stu latach od pierwszych opisów raka płuca, można stwierdzić, iż choroba uważana ówczasie za ultra-rzadką (374 odnotowanych przypadków w USA w ciągu kilku lat), dziś stanowi jedną z głównych przyczyn umieralności na nowotwory złośliwe na świecie (5).

Ostatnie dekady - przyniosły postęp w rozwoju metod leczenia. Wiele nowych możliwości terapeutycznych zawdzięczamy progresowi w dziedzinie badań molekularnych i rozwojowi leczenia ukierunkowanego. Ze względu na złożoność odpowiedzi immunologicznej i jej upośledzenie w raku płuca, najbardziej obiecującą metodą postępu w jego leczeniu wydaje się wykorzystanie immunoterapii. Połączenia kilku immunomodulatorów oraz kombinacja ich stosowania z innymi opcjami terapeutycznymi (nowoczesną chemio- i radioterapią) są obecnie testowane w poszukiwaniu poprawy wyników w walce z rakiem płuca (69).

# PODSUMOWANIE GŁÓWNYCH TEZ I WNIOSKÓW RAPORTU

## EPIDEMIOLOGIA

- RAK PŁUCA JEST PIERWSZĄ PRZYCYNĄ ZGONÓW (24%) WŚRÓD ZGONÓW SPOWODOWANYCH PRZEZ CHOROBY NOWOTWOROWE W POLSCE
- ZGODNIE Z PROGNOZAMI MINISTERSTWA ZDROWIA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PŁUCA W 2029 ROKU POZOSTANIE DOMINUJĄCYM NOWOTWOREM POD WZGLĘDEM LICZBY ZACHOROWAŃ
- ROŚNIE LICZBA ZACHOROWAŃ ORAZ ZGONÓW NA RAKA PŁUCA WŚRÓD KOBIEC
- MALEJE LICZBA ZACHOROWAŃ ORAZ ZGONÓW NA RAKA PŁUCA WŚRÓD MĘŻCZYZN
- WZROST WSKAŹNIKA 5-LETNICH PRZEŻYĆ PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA W POLSCE DO 13,4% (WARTOŚĆ WSKAŹNIKA DLA UE 13,2%)
- BRAK PRZEKROJOWYCH ANALIZ ORAZ RAPORTÓW DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII RAKA PŁUCA
- NIEDOSZACOWANIE DANYCH PREZENTOWANYCH PRZEZ KRAJOWY REJESTR NOWOTWORÓW

## DOSTĘP DO LECZENIA

- DŁUGI CZAS OCZEKIWANIA (OK. 6,5 MIES.) NA ROZPOCZĘCIE LECZENIA W PRZYPADKU PACJENTÓW BEZ KARTY DIAGNOSTYKI I LECZENIA ONKOLOGICZNEGO (DILO), KRÓTSZY (OK. 2 MIES.) DLA CHORYCH Z KARTĄ
- BRAKI W KADRZE MEDYCZNEJ, A TAKŻE ZBYT MAŁE NASYCENIE SPECJALISTYCZNĄ APARATURĄ
- BARIERY GEOGRAFICZNE W DOSTĘPIE DO OŚRODKÓW REALIZUJĄCYCH ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE PROGRAMÓW LEKOWYCH
- ŚREDNI CZAS PROCESU REFUNDACYJNEGO DLA NOWEJ MOLEKUŁY WYNOSI PONAD ROK (409 DNI)
- ZBYT MAŁA LICZBA OŚRODKÓW WYKONUJĄCYCH BADANIA GENETYCZNE W KIERUNKU MUTACJI GENU *EGFR* (Z ANG. EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)

## INNOWACYJNE TERAPIE

- ➔ **CORAZ WIĘKSZY POTENCJAŁ LEKÓW IMMUNOLOGICZNYCH W LECZENIU RAKA PŁUCA**
- ➔ **LEKI O UDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI W LECZENIU RAKA PŁUCA, DOSTĘPNE NA TERENIE UNII EUROPEJSKIEJ NADAL NIE SĄ REFUNDOWANE W POLSCE**

## WYDATKI NFZ

- ➔ **PO WPROWADZENIU PAKIETU ONKOLOGICZNEGO W 2015 ROKU, KOSZTY ŚWIADCZEŃ W ZAKRESIE LECZENIA RAKA PŁUCA ZMNIJSZYŁY SIĘ O 3,6 MLN ZŁ W PORÓWNIANIU DO ROKU 2014**
- ➔ **W 2015 ROKU WYDATKI NA PROGRAMY LEKOWE W LECZENIU NDRP STANOWIŁY ZALEDWIE 3,2% (72 MLN ZŁ) WSZYSTKICH WYDATKÓW NA PROGRAMY LEKOWE PONIESIONYCH PRZEZ NFZ**
- ➔ **W 2015 ROKU WYDATKI PONIESIENIE NA CHEMIOTERAPIĘ W LECZENIU NDRP STANOWIŁY 46% OGÓŁU WSZYSTKICH WYDATKÓW (SPADEK O 2 PP. W STOSUNKU DO 2014 R.)**
- ➔ **W 2015 ROKU NASTĄPIŁ MINIMALNY WZROST WYDATKÓW NA ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE PROGRAMÓW LEKOWYCH W LECZENIU NDRP - O 2 PP.**

## WYDATKI ZUS

- ➔ **WYDATKI ZUS W 2014 ROKU W ZAKRESIE ŚWIADCZEŃ Z POWODU RAKA PŁUCA STANOWIŁY 7% WSZYSTKICH KOSZTÓW PONIESIONYCH NA SFINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ WE WSZYSTKICH RODZAJACH NOWOTWORÓW**
- ➔ **W 2014 ROKU NAJWIĘKSZY UDZIAŁ KOSZTÓW ODNOTOWANO DLA ŚWIADCZEŃ Z TYTUŁU RENT (83,7 MLN ZŁ)**
- ➔ **Z PERSPEKTYWY PROGNOZ EPIDEMIOLOGICZNYCH W RAKU PŁUCA (WZROST ZACHOROWALNOŚCI ORAZ UMIERALNOŚCI), KOSZTY FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ Z UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH BĘDĄ ROSŁY**

# OGÓLNE INFORMACJE O RAKU PŁUCA - NAJCZĘSTSZYM NOWOTWORZE NA ŚWIECIE I W POLSCE

## a) Charakterystyka choroby, postaci histopatologiczne

Rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Nowotwór najczęściej rozwija się w dużych oskrzelach lub obwodowo (w lokalizacji na obwodzie płuca, bliżej ściany klatki piersiowej), rozprzestrzenia się także poprzez miejscowe naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia, przepony, opłucnej oraz ściany klatki piersiowej. Przerzuty raka płuca pojawiają się najczęściej w węzłach chłonnych umiejscowionych regionalnie, a w dalszej kolejności w drugim płucu, wątrobie, mózgu, czy szpiku kostnym (6).

### Typy morfologiczne, klasyfikacja i stopnie zaawansowania raka płuca

W praktyce wyróżnia się dwa podstawowe podtypy histologiczne raka płuca – pierwszy podtyp, który rozpoznawany jest w ok. 15% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych płuc, to **drobnokomórkowy rak płuca (DRP, z ang. small-cell lung carcinoma, SCLC)**. Jest to nowotwór zbudowany z drobnych komórek o charakterystycznych jądrach komórkowych (3). Wyróżnia go bardzo agresywny przebieg kliniczny. Wykazuje silny związek z paleniem tytoniu - do jego rozwoju rzadko dochodzi u kogoś, kto nigdy nie palił i nie był narażony na bierne palenie (6).

Drugi podtyp to **niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, z ang. non small-cell lung carcinoma, NSCLC)** rozpoznawany w 4 na 5 przypadków raka płuca. NDRP ze względu na zróżnicowany wygląd mikroskopowy jest dzielony dodatkowo na 3 typy histologiczne:

- **rak płaskonabłonkowy** - jest to zazwyczaj centralnie zlokalizowany nowotwór wykazujący silny związek z wieloletnim paleniem tytoniu. Ten typ histologiczny jest spotykany u ok. 30% (7) chorych na raka płuca w naszym kraju. Jego rozwój jest zazwyczaj poprzedzony stanami przednowotworowymi, takimi jak dysplazja (zmiany wyglądu i funkcji) nabłonka oddechowego.
- **rak gruczołowy** - częściej obwodowo występująca postać raka płuca, charakteryzująca się w badaniu mikroskopowym tendencją do tworzenia struktur przypominających gruczoły oraz obecnością śluzu. W Polsce stanowi ok. 30% rozpoznań mikroskopowych raka płuca i jego częstość rośnie, najprawdopodobniej wskutek powszechnego stosowania filtrów w papierosach (8). Rak gruczołowy może występować u osób niepalących lub o niewielkiej ekspozycji na dym tytoniowy, częściej u kobiet, nierzadko u chorych w wieku 30-40 lat (8).





- **rak wielkokomórkowy** - nowotwór przypominający typem wzrostu dwa powyższe typy mikroskopowe, zbudowany z dużych komórek niewykazujących cech typowych dla raków płaskonabłonkowych ani raków gruczołowych. Stanowi ok. 5-10% rozpoznań mikroskopowych raka płuc i może być zlokalizowany zarówno centralnie, jak i obwodowo.

Od kilku lat znana jest – przynajmniej częściowo – **charakterystyka genetyczna i molekularna NDRP**. Znane są zaburzenia genetyczne, które występują u około **30%** chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Najczęstszym zaburzeniem jest mutacja **w genie EGFR** (z ang. *epidermal growth factor receptor; receptor naskórkowego czynnika wzrostu*) - występująca u 10-15% chorych rasy kaukaskiej. Innym zaburzeniem jest rearanżacja **w genie ALK** (z ang. *anaplastic lymphoma kinase*), która występuje u 3-7% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego (9). Mutacje rzadko występują jednocześnie w tym samym guzie. Można znaleźć je we wszystkich histologicznych typach NDRP oraz wśród obecnych i byłych palaczy, a także u niepalących (zdefiniowanych, jako osoby, które paliły mniej niż 100 papierosów w życiu).

Tabela 1. Częstotliwość zmian genetycznych w etiologii niedrobnokomórkowego raka płuca NDRP

GEN	ZMIANA	PROCENT W NDRP
<i>KRAS</i>	Mutacja*	15-25%
<i>FGFR1</i>	Amplifikacja***	20%
<i>EGFR</i>	Mutacja*	10-15%
<i>PTEN</i>	Mutacja*	4- 8%
<i>DDR2</i>	Mutacja*	4%
<i>ALK</i>	Rearanżacja**	3-7%
<i>HER2</i>	Mutacja	2-4%
<i>MET</i>	Amplifikacja***	2-4%
<i>BRAF</i>	Mutacja*	1-3%
<i>PIK3CA</i>	Mutacja*	1-3%
<i>AKT1</i>	Mutacja*	1%
<i>MEK1</i>	Mutacja*	1%
<i>NRAS</i>	Mutacja*	1%
<i>RET</i>	Rearanżacja**	1%
<i>ROS1</i>	Rearanżacja**	1%

Mutacja: powstawanie nowej sekwencji w DNA; \*\*Rearanżacja: przebudowanie istniejącej struktury DNA, \*\*\*Amplifikacja – wzmocnienie cechy (cech) zakodowanej w DNA

Źródło: Opracowano na podstawie (10).

Podstawą podejmowania decyzji dotyczących leczenia raka płuca jest ocena stopnia zaawansowania, czyli rozległości choroby w organizmie. Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM przygotowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (International Association for the Study



of Lung Cancer). Cecha „T” oznacza rozległość guza pierwotnego (z ang. *tumor*), cecha „N” – stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (z ang. *nodes*), cecha „M” – obecność przerzutów odległych (z ang. *metastases*). W zależności od kombinacji tych kategorii, wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania raka płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- I° – nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych
- II° – nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca
- III° – nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych
- IV° – rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i drugiego płuca)

Rokowanie u chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania choroby, natomiast wiek i płeć chorych oraz typ histologiczny — w przypadku NDRP — mają mniejsze znaczenie. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu istotne znaczenie rokownicze mają: stan sprawności i ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie (6). W zaawansowanym NDRP rokownicze znaczenie mają również niektóre cechy molekularne nowotworu (np. lepsze rokowanie w przypadku obecności aktywującej mutacji w genie *EGFR*). W DRP istotne są określone biochemiczne wskaźniki masy nowotworu, która wiąże się z gorszym rokowaniem (6).

### Czynniki ryzyka

**Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest aktywne palenie tytoniu.** Dym tytoniowy zawiera kilka tysięcy związków chemicznych, spośród których kilkadziesiąt to substancje o udowodnionym silnym działaniu rakotwórczym (3). Ryzyko zachorowania na raka płuca jest **proporcjonalne do okresu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów i wieku rozpoczęcia palenia.** U osób palących ryzyko to jest wyższe niż u osób niepalących, przy czym np. przy jednej paczce wypalanych papierosów dziennie przez ponad 30 lat wzrasta 20-60-krotnie u mężczyzn i 14-20-krotnie u kobiet. Wskaźniki umieralności na raka płuca u osób palących wynoszą aż 132/100 tys., natomiast wśród osób niepalących 5/100 tys. (11).

Nie ma „bezpiecznej” ilości wypalanego tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca jest wyższe nawet u „sporadycznych palaczy” w porównaniu z osobami, które nigdy nie sięgają po papierosa. U osób, które zaprzestały palenia tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca stopniowo maleje, by po wielu latach znaleźć się na poziomie ok. dwukrotnie wyższym niż u osób niepalących. Palenie papierosów zawierających niski poziom nikotyny, wiąże się z podobnym ryzykiem zachorowania jak palenie tych o

wyższej zawartości nikotyny, przy czym zastosowanie filtrów również nie chroni przed zachorowaniem na raka płuca (8). Biernie palenie tytoniu także wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka płuca w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym tytoniowy. Szacuje się, że ok. 20-50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu (10).

Pozostałe czynniki ryzyka zachorowania na raka płuca mają zdecydowanie mniejsze znaczenie w skali populacji. Należą do nich: **predyspozycja genetyczna, ekspozycja na promieniowanie jonizujące (np. u osób wcześniej poddanych radioterapii na obszar klatki piersiowej lub pracowników kopalń narażonych na promieniowanie naturalne), ekspozycja na azbest, rakotwórcze substancje chemiczne oraz niektóre metale ciężkie (kadm, ołów, nikiel, arsen)**. Udowodniono również wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca przy długotrwałej ekspozycji na **spaliny węgla i paliw płynnych** (8) (12).

## b) Diagnostyka

Podstawowymi metodami diagnostycznymi w przypadku raka płuc są badania obrazowe obejmujące:

- **badanie RTG klatki piersiowej** - pozwalające na wykrycie zmian radiologicznych spowodowanych przez guza, takich jak: cień okrągły w mięszu płuca, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnek lub śródpiersia, obecność płynu w jamie opłucnowej, uniesienie kopuły przepony po stronie guza związane z porażeniem nerwu przeponowego (10)
- **tomografię klatki piersiowej** - która obejmuje: tomografię spiralną, wielorzędową, tomografię komputerową oraz tomografię komputerową sekwencyjną wysokiej rozdzielczości (HRCT) – badanie wykorzystywane tylko w ocenie śródmięszu płuc (10)
- **pozytonową tomografię emisyjną (PET i PET-CT)** - pozwalającą na ocenę przerzutów nowotworu do węzłów chłonnych śródpiersia, ocenę zasięgu nowotworu w ognisku niedodmy i poszukiwanie przerzutów. Badanie PET jest także bardzo pomocne w kwalifikacji pacjentów z nowotworem płuca do leczenia operacyjnego oraz w określaniu obszaru napromieniania w leczeniu radiologicznym (10)
- **badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI)** - które może określić stan okolicznych struktur (np. szczytu płuca, ściany klatki piersiowej, przepony lub dużych naczyń) (10)

**Oprócz badań obrazowych, w diagnostyce raka płuca stosuje się także:**

- **badanie bronchoskopowe, badanie endoskopowe dróg oddechowych** - wykonywane za pomocą bronchoskopu – wprowadzonego do dróg oddechowych przez nos lub usta. Badanie to pozwala na ocenę zasięgu guza na ekranie monitora, pobranie wycinków do badań histopatologicznych,

pobranie popłuczyn oskrzelowych do badania cytologicznego, wykonanie wewnątrz oskrzelowego badania ultrasonograficznego z biopsją okołoskrzelowych węzłów chłonnych

- **badanie cytologiczne** - obejmujące przede wszystkim badanie płwociny i popłuczyn oskrzelowych w kierunku obecności komórek nowotworowych
- **aspiracyjną biopsję cienkoigłową** - przeprowadzaną przez ścianę klatki piersiowej i przy kontroli tomografii komputerowej, która pozwala na pobranie próbki tkanki objętej zmianą nowotworową
- **torakocentezę** - polegającą na nakłuciu jamy opłucnowej
- **metody chirurgiczne** - torakotomię, która polega na otwarciu ściany klatki piersiowej i mediastinoskopię, pozwalającą na zobrazowanie zawartości śródpiersia dzięki wprowadzeniu do niego mediastinoskopu (poprzez nacięcie na szyi)
- **wideotorakoskopię (VATS z ang. Video-assisted thoracoscopic surgery)** - metodę umożliwiającą lekarzom zajrzeć do klatki piersiowej i operowanie w jej wnętrzu po wykonaniu od dwóch do czterech niewielkich nacięć (otworów). Zwykle jedno nacięcie ma około 7 cm długości, a pozostałe około 1 cm. Następnie przez jedno z nacięć wprowadza się przewód z małą kamerą wideo.

Uzupełnieniem diagnostyki chorego przed rozpoczęciem leczenia radykalnego raka płuca (chirurgia, radioterapia), powinna być ocena wydolności oddechowej na podstawie **badania spirometrycznego** (określenie nasilonej objętości wydechowej pierwszo - sekundowej, pojemności życiowej, maksymalnej wentylacji oraz ocena zdolności dyfuzyjnej i gazometrii) i **badania wysiłkowego** (test 6-minutowego chodu i test „drugiego piętra”) oraz **stanu układu sercowo-naczyniowego** (elektrokardiografia i echokardiografia oraz – w uzasadnionych sytuacjach – elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia) (10).

Zdaniem specjalistów, badania tomografii komputerowej mają istotnie większą skuteczność przy wykrywaniu raka płuca niż badanie RTG i powinny być finansowane przez płatnika - jako podstawowa metoda „screeningowa”. Badania przesiewowe z wykorzystaniem tomografu komputerowego, pozwalają na wykrycie od **1,5%-2%** nowotworów złośliwych w I fazie zaawansowania, czyli w momencie, kiedy leczenie nowotworu przynosi najlepsze efekty zarówno terapeutyczne jak i kosztowe (13). Tak wczesne postawienie diagnozy, daje możliwość przeprowadzenia operacji małoinwazyjną techniką VATS, która w mniejszym stopniu naraża pacjenta na powikłania i skraca pobyt chorego w szpitalu. Późne rozpoznanie choroby jest równoznaczne z wysokim zaawansowaniem procesu chorobowego i mniejszą szansą chorego na zastosowanie najbardziej efektywnego leczenia. W Polsce u ok. 75% pacjentów rak płuca diagnozowany jest w zaawansowanym stadium rozwoju choroby (14) (15).



## Diagnostyka molekularna

W przypadku raka płuca, coraz ważniejszym elementem procesu diagnostycznego staje się **diagnostyka molekularna**, która daje możliwość indywidualnego doboru leczenia uwzględniającego konkretne cechy komórek nowotworu u danego pacjenta. W ostatnim dziesięcioleciu chorzy na raka płuca otrzymali możliwość leczenia za pomocą cząsteczek blokujących nieprawidłowe białka EGFR i ALK. W związku z tym, zaistniała konieczność badania nieprawidłowości genów *EGFR* i *ALK* w komórkach nowotworowych. Molekularna ocena mutacji w raku płuca wymaga przede wszystkim rozpoznania nowotworu i określenia jego typu histopatologicznego - wykonywanego za pomocą badania patomorfologicznego - histopatologicznego lub cytologicznego (10).

Znaczenie rozpoznania mutacji nowotworu związane jest z możliwością **stosowania leków ukierunkowanych (tzw. "celowanych")** w przypadku występowania określonych nieprawidłowości genetycznych. Terapie ukierunkowane molekularnie odznaczają się wybiórczością w niszczeniu komórek nowotworowych, a przez to stosunkowo wysoką skutecznością i niską toksycznością. Leki celowane blokują wewnątrzkomórkowe białka szlaków sygnałowych, uszkodzone przez mutacje kodujących je genów lub aberracje chromosomowe. Te nieprawidłowości genetyczne występują jedynie w komórkach nowotworowych, ale nie w każdym przypadku nowotworu. Dlatego, też **prawidłowa kwalifikacja do leczenia możliwa jest na podstawie wyniku badania genetycznego** (16).

Potwierdzenie obecności mutacji w genie *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* w komórkach nowotworowych jest kluczowym kryterium kwalifikacji chorych na NDRP do terapii ukierunkowanych molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów EGFR lub inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (obecnie w Polsce nierefundowanych). Decyzję o wykonaniu badania genetycznego u chorego na NDRP powinien podjąć lekarz onkolog lub pulmonolog na podstawie indywidualnej oceny stanu chorego oraz wskazań klinicznych do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Oznaczenie mutacji genu *EGFR* należy wykonać u chorych z rozpoznaniem NDRP o innym utkaniu niż płaskonabłonkowe, natomiast badanie rearanżacji genu *ALK* – u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego (17).

## Płynna biopsja – możliwy dalszy postęp w diagnostyce?

Z obecnością komórek nowotworowych w organizmie związane jest występowanie w osoczu krwi wolnych, krążących komórek nowotworowych (z ang. *circulating tumour cells, CTCs*), ale także pozakomórkowego krążącego DNA nowotworowego (z ang. *cell-free circulating tumour DNA, ctDNA*) i RNA związanego z nowotworem. Od wielu lat bada się możliwość wykorzystania takiego materiału jak osocze do wczesnego wykrywania nowotworów, a także określania ich genetyki oraz szans chorego na leczenie / długotrwałe przeżycie.

Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (z ang. *Food and Drug Administration, FDA*) zaaprobował już **“płynną biopsję”** – pomiar CTCs w celu oceny prognozy przeżycia chorych na raka. Z kolei płynna biopsja wykorzystująca ctDNA potencjalnie może być wykorzystana do oceny zmian molekularnych w komórkach nowotworowych, w tym zmian zachodzących w trakcie rozwoju guza. W związku z tym, wydaje się dobrym kandydatem do wykorzystania do molekularnego ukierunkowania terapii dla wybranego chorego.

W najnowszych badaniach, wykorzystując cyfrową metodę sekwencjonowania DNA, badacze wykazali wykrywalną obecność ctDNA we krwi u ponad 75% chorych z różnymi typami nowotworów. Wykazano także możliwość wykrycia z wysoką czułością i specyficznością mutacji KRAS (związanej z agresywnością choroby – nowotworu płuc, jelita grubego i trzustki) u chorych z guzami nowotworowymi zawierającymi tę mutację (18).

Niedawno także inny zespół badawczy wykazał, że wykrycie CTC może być wskaźnikiem inwazyjności raka płuc (19). CTC były także wykrywane u chorych z obturacyjną chorobą płuc, a monitorowanie takich chorych z wykrywalnym CTC pozwoliło na wczesne wykrycie raka płuca (19).

Innym źródłem materiału biologicznego do badań komórek, kwasów nukleinowych i nawet mutacji występujących w raku płuc może być też plwocina chorego (18).

Wykorzystanie osocza czy plwociny do wczesnego wykrycia i zaawansowanej diagnostyki molekularnej w raku płuc nie jest jeszcze standardem klinicznym, stwarza jednak nadzieję, na szybką poprawę wykrywalności i efektów leczenia raka, skokową w stosunku do możliwości oferowanych przez diagnostykę tradycyjną.



# EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA

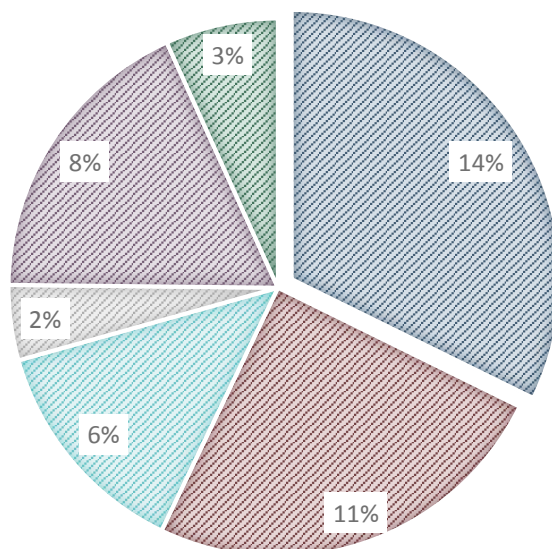
## a) Dane statystyczne o zachorowalności

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny oraz ekonomiczny polskiego społeczeństwa. Według danych KRN w 2013 roku liczba zachorowań na nowotwory złośliwe osiągnęła ponad **156,5 tys.** przypadków, z czego około 78,3 tys. u kobiet oraz 78,2 tys. u mężczyzn (3).

Dane epidemiologiczne wskazują, że rak płuca stanowił ok. **14%** (21 524 chorych) wśród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w roku 2013 i był **najczęściej rozpoznawaną chorobą onkologiczną w Polsce** (3).

Wykres 1. Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku wśród kobiet i mężczyzn ogółem

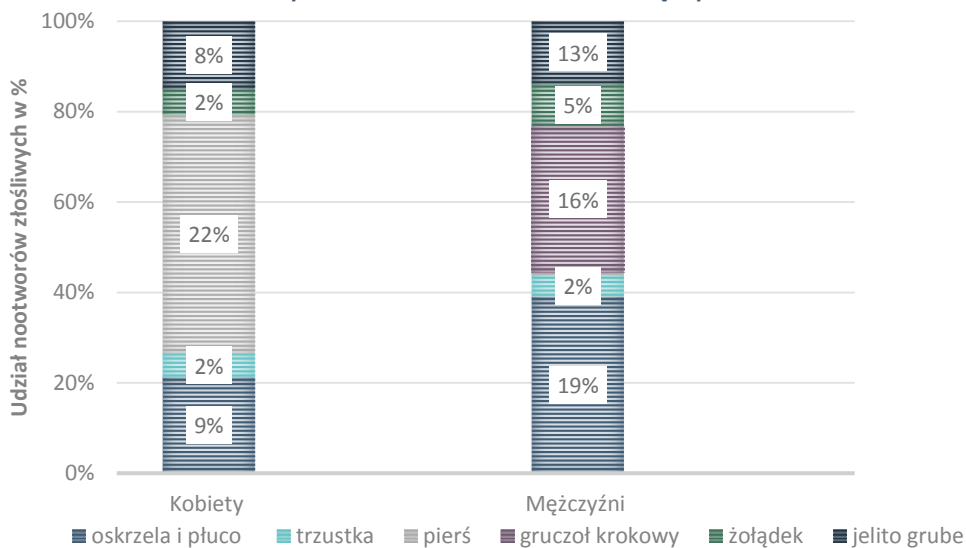
■ oskrzela i płuco ■ pierś ■ jelito grube ■ trzustka ■ gruczoł krokowy ■ żołądek



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

Istotnym faktem jest różnica w zachorowaniach na raka płuca wśród kobiet i mężczyzn (wyk. 2). W 2013 roku na raka płuca zachorowało ok. **14 609** mężczyzn (co stanowi **19%** wśród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe mężczyzn) oraz ok. **6 915** kobiet (**9%** spośród zachorowań kobiet). Zachorowalność ogółem w 2013 roku wyniosła ponad **21,5 tys.**

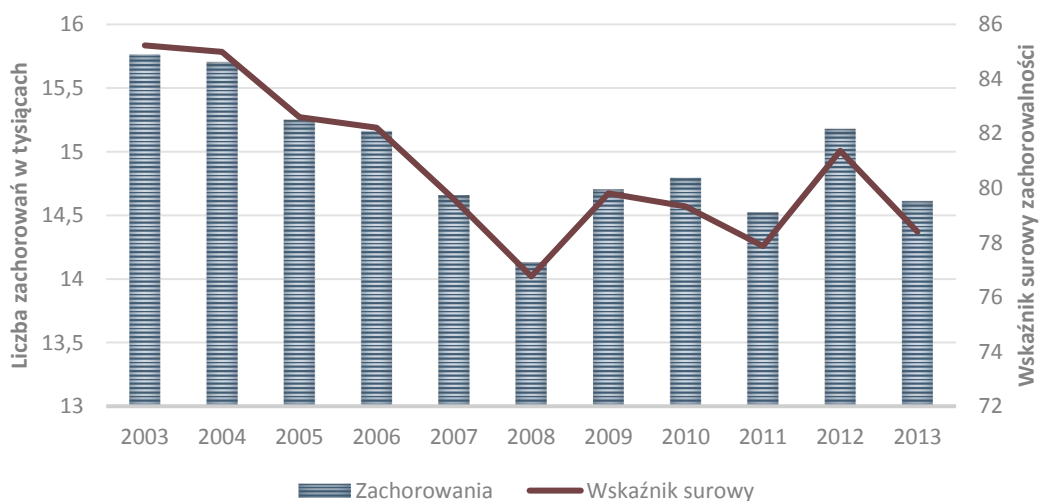
Wykres 2. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w 2013 roku wśród kobiet i mężczyzn



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

Na nowotwór złośliwy płuca choruje coraz mniejsza liczba mężczyzn. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba ta na przestrzeni lat 2003-2013 zmniejszyła się prawie dwukrotnie (wyk. 3). Wśród mężczyzn rak płuca występuje najczęściej w grupie wiekowej 70 - 74 lata. W tej grupie w 2013 roku zachorowalność wynosiła prawie **444,1 / 100 tys.** mężczyzn.

Wykres 3. Liczba zachorowań oraz wskaźnik surowy\* zachorowalności na raka płuca u mężczyzn w Polsce w latach 2003-2013



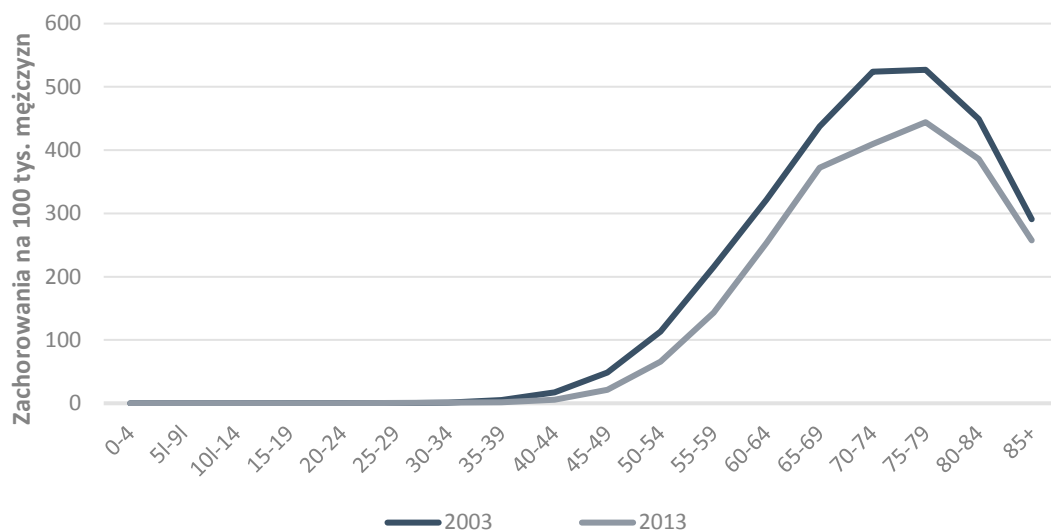
\* wskaźnik „surowy” zachorowalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. osób w danej populacji w ciągu roku.

Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).





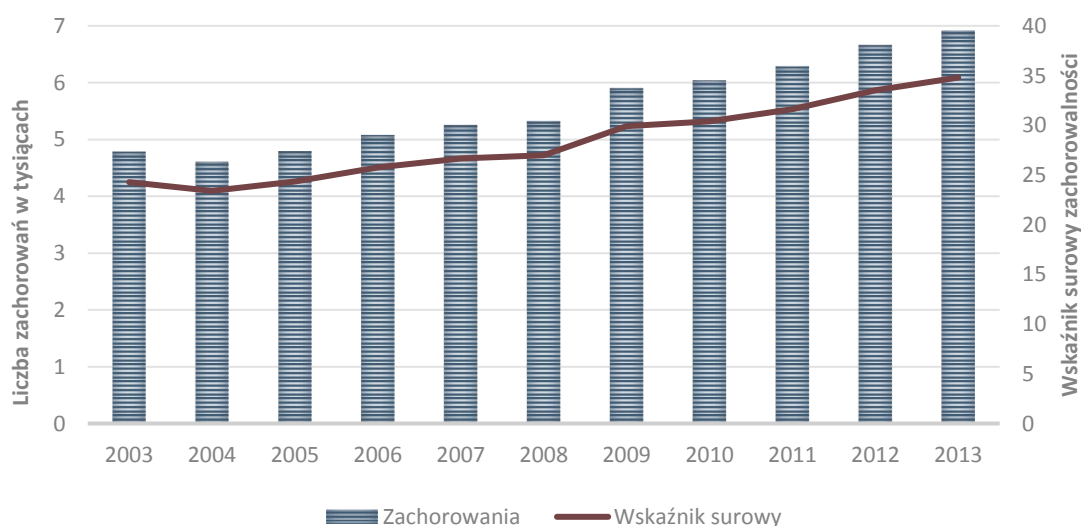
Wykres 4. Zachorowalność na raka płuca wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w latach 2003-2013



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

Niepokojącym zjawiskiem jest **zwiększenie się liczby chorych na raka płuca i zachorowalności na ten nowotwór wśród kobiet**. Na przestrzeni lat liczba zachorowań w tej grupie wzrosła o ponad 2 tys. przypadków. Wzrostowi uległ też surowy wskaźnik zachorowalności, który w 2003 roku wynosił **24,27/100 tys.** nowych przypadków w ciągu roku, natomiast w 2013 roku wskaźnik ten wyniósł **34,8 /100 tys.** nowych przypadków w ciągu roku.

Wykres 5. Liczba zachorowań oraz wskaźnik surowy\* zachorowalności na raka płuca wśród kobiet w Polsce w latach 2003-2013

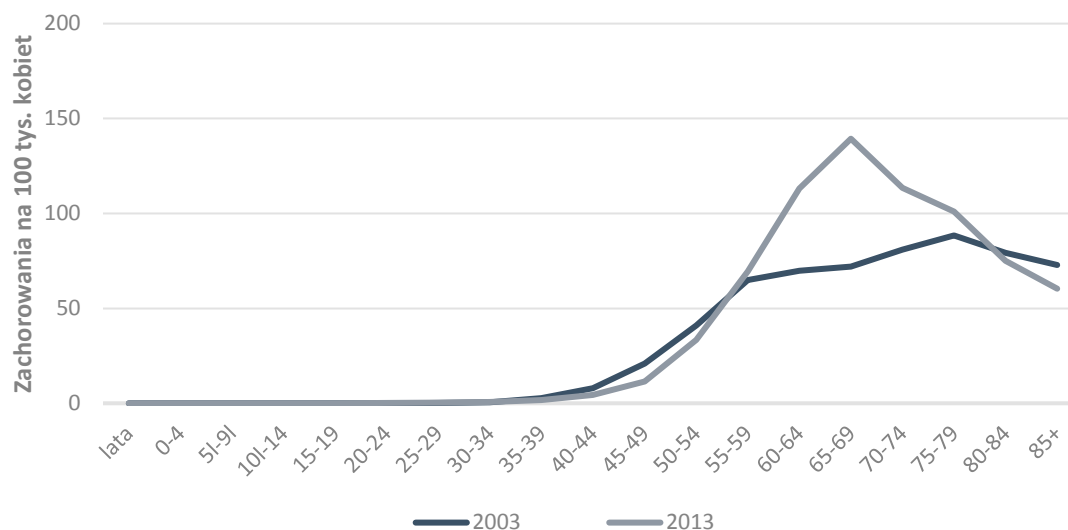


\* wskaźnik „surowy” zachorowalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. osób w danej populacji w ciągu roku.

Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).



Wykres 6. Zachorowalność na raka płuca wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w latach 2003-2013



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

Zgodnie z danymi KRN w 2013 roku największa liczba zachorowań na raka płuca kobiet, przejawiała się w grupie wiekowej **65-69 lat**. Natomiast w roku 2003 była to grupa wiekowa **75-79 lat**.

To niepokojące przesunięcie się liczby zachorowań w grupach wiekowych, może świadczyć o znacznym pogorszeniu się prozdrowotnego stylu życia kobiet w Polsce w szczególności w zakresie palenia papierosów.

## b) Śmiertelność

W Polsce w 2013 roku odnotowano ponad **94 tys.** przypadków zgonów z powodu nowotworu złośliwego, z czego około **42 tys. u kobiet oraz 52 tys. u mężczyzn**. Wartości surowych wskaźników umieralności pokazują, że na każde 100 tys. osób w Polsce – **244 zmarło powodu nowotworów złośliwych** (3).

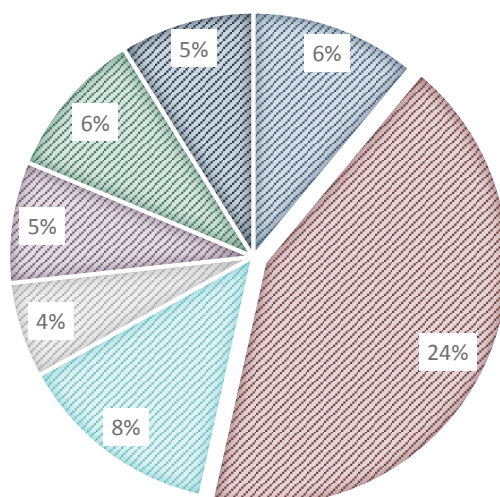
W 2013 roku rak płuca stanowił przyczynę **24%** wszystkich zgonów kobiet i mężczyzn zarejestrowanych w KRN i był **pierwszą chorobą onkologiczną będącą przyczyną śmierci w populacji** (wyk. 7). Na drugim miejscu znajdował się rak jelita grubego (7,6%), natomiast na trzecim miejscu - rak piersi (6,2%).

Struktura zgonów na raka płuca różni się w zależności grupy wiekowej, zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet - **największą liczbę zgonów** z powodu tego nowotworu obserwujemy w grupie wiekowej **50+**.



Wykres 7. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe w 2013 roku w Polsce wśród kobiet i mężczyzn

■ piersć ■ oskrzela i płuco ■ jelito grube ■ odbytница ■ gruczoł krokowy ■ żołądek ■ trzustka

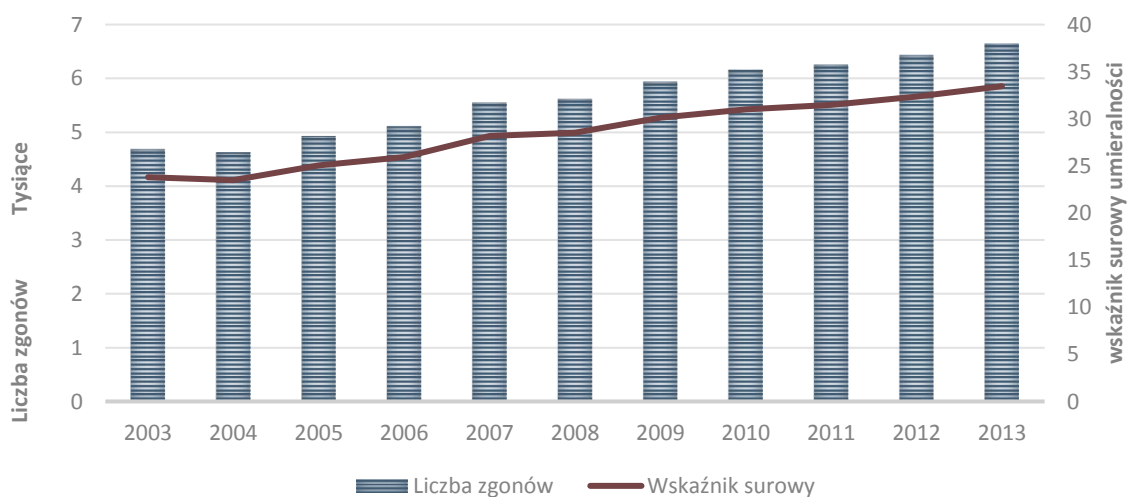


Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

U kobiet w pierwszej grupie wiekowej (0-49 lat), główną przyczyną zgonów jest rak piersi (22% zgonów), natomiast **po pięćdziesiątym roku życia**, kobiety najczęściej umierają z powodu raka płuca (**16% zgonów**) (wyk. 9).

Liczba zgonów wśród kobiet na raka płuca charakteryzuje się stałym trendem wzrostowym. Na przestrzeni lat 2003 – 2013, liczba zgonów kobiet z powodu raka płuca wzrosła o prawie **2 tys.** (wyk. 8).

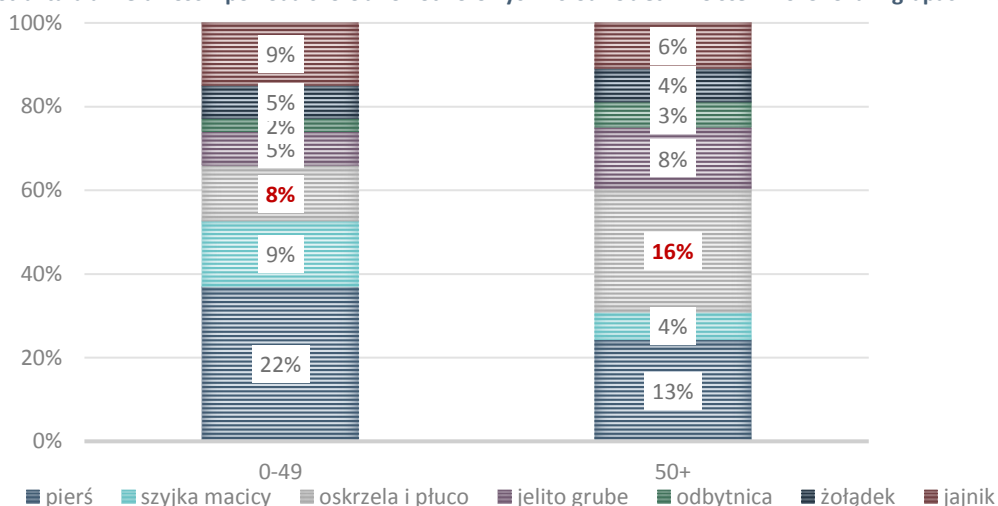
Wykres 8. Liczba zgonów oraz wskaźnik surowy umieralności z powodu raka płuca wśród kobiet w Polsce w latach 2003-2013



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).



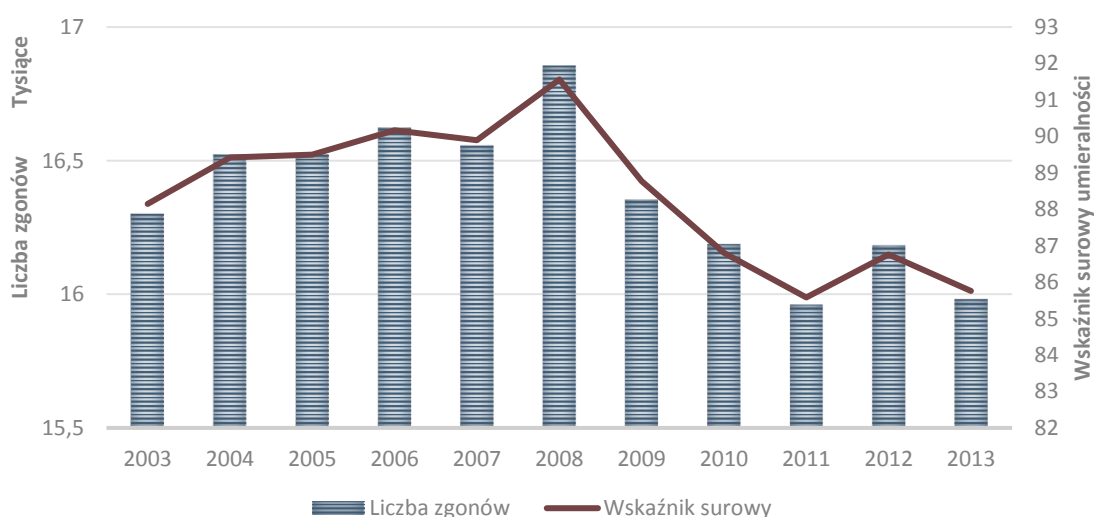
Wykres 9. Struktura umieralności z powodu chorób nowotworowych wśród kobiet w Polsce w 2013 roku w grupach wiekowych



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

U mężczyzn surowy wskaźnik umieralności w latach 2003-2013 również wykazuje tendencję malejącą. W 2013 roku na raka płuca zmarło ok. **16 tys.** mężczyzn, czyli o około 300 mniej niż w roku 2003 (wyk. 10).

Wykres 10. Liczba zgonów oraz wskaźnik surowy umieralności na raka płuca w Polsce wśród mężczyzn w latach 2003-2013 (tys.)

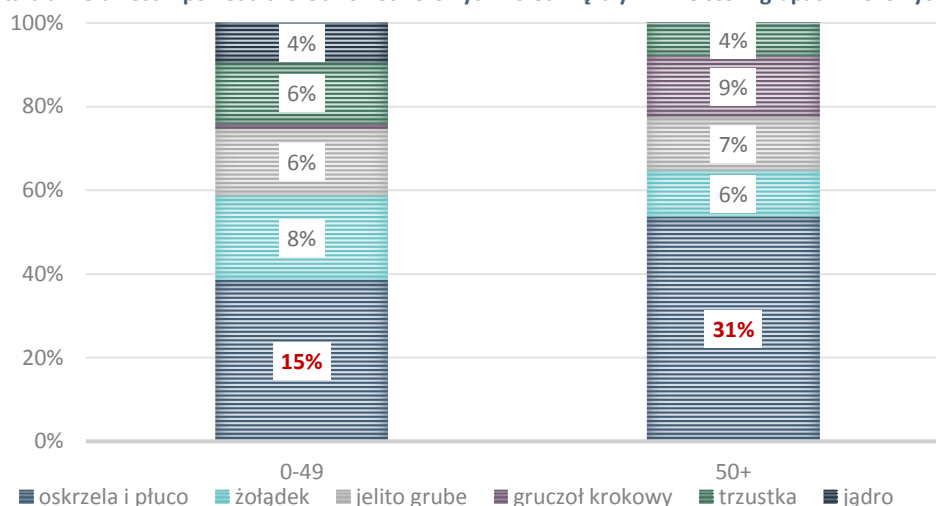


Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

Dane pokazują, iż najczęstszą przyczyną zgonów w obu grupach wiekowych u mężczyzn **jest rak płuca**. W grupie 50+ stanowi on ponad **31%** zgonów na nowotwory złośliwe. Na drugim miejscu znajduje się nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. Natomiast w grupie 0-49 lat rak płuca stanowi **15%** liczby zgonów na nowotwory złośliwe, co plasuje go na pierwszym miejscu, ze znaczną przewagą nad innymi nowotworami (wyk. 11).



Wykres 11. Struktura umieralności z powodu chorób nowotworowych wśród mężczyzn w Polsce w grupach wiekowych

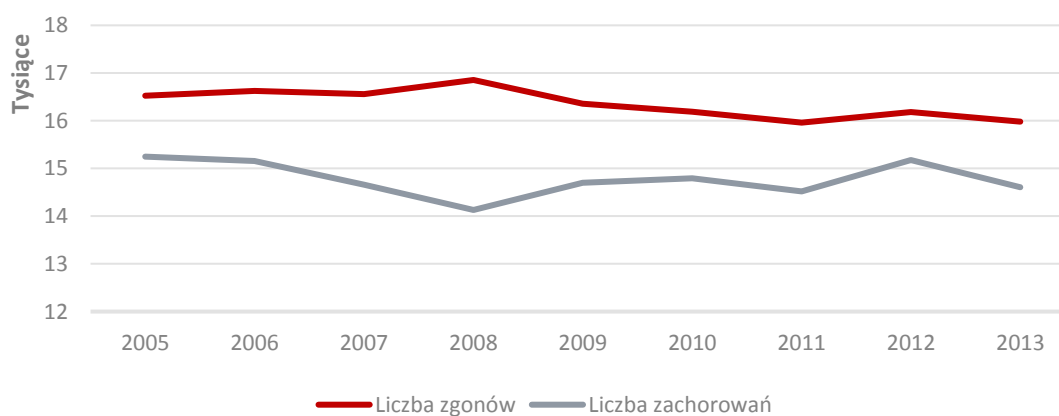


Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

### c) Przeżywalność

Według danych KRN na przestrzeni ostatnich lat liczba zarejestrowanych zgonów z powodu raka płuca przewyższa liczbę zachorowań na tą chorobę\*. Wśród mężczyzn możemy zauważyć spadek liczby zachorowań na raka płuca, któremu towarzyszy również mniejsza liczba zgonów, co może wskazywać na stopniową poprawę zachowań zdrowotnych w tej grupie. Kontrastowo, wśród kobiet zarówno liczba zgonów jak i zachorowań na raka płuca, rośnie.

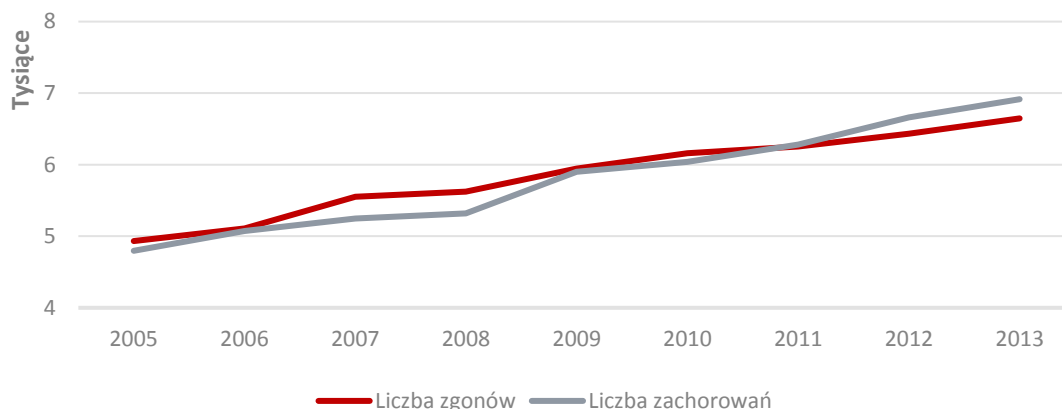
Wykres 12. Liczba zarejestrowanych zachorowań i zgonów wśród mężczyzn z powodu raka płuca w latach 2005-2013\* (w tys.)



Źródło: Opracowanie na podstawie danych KRN (3).

\* Przewaga liczby zgonów nad liczbą zachorowań z powodu raka płuca może wynikać z niedoszacowania danych dotyczących zachorowalności, prezentowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (wyk. 12). Warto dodać, iż KRN jest najważniejszym źródłem w zakresie danych epidemiologicznych na temat nowotworów - na nich opiera się wiele statystyk i analiz.

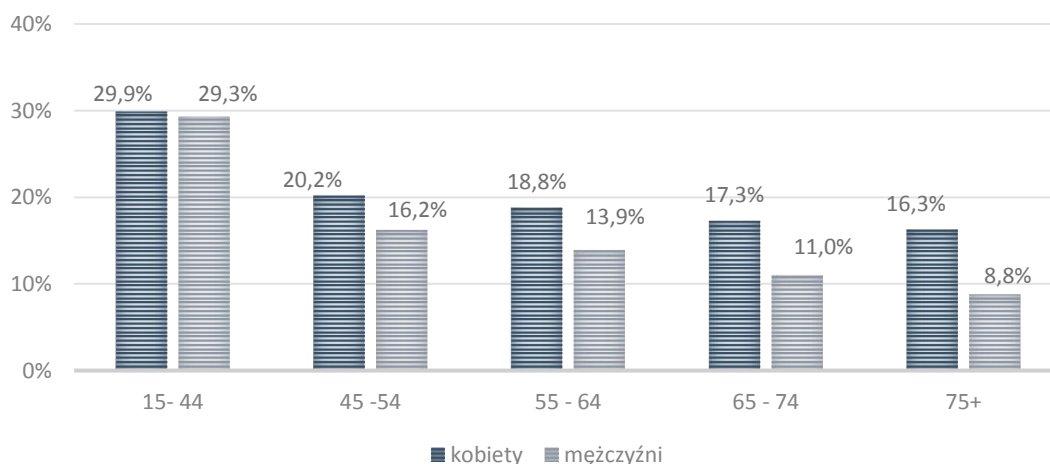
Wykres 13. Liczba zarejestrowanych zachorowań i zgonów kobiet z powodu raka płuca w latach 2005-2013\* (w tys.)



Źródło: Opracowane na podstawie danych KRN (3).

Jednym z najlepszych mierników umożliwiających ocenę systemu opieki onkologicznej jest **wskaźnik względnych przeżyć** chorych na raka. Im wyższe wskaźniki względne przeżycia dłuższego okresu (**5-letniego, 3-letniego**), tym wyższa jest, jakość opieki klinicznej oraz skuteczność leczenia.

Wykres 14. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych



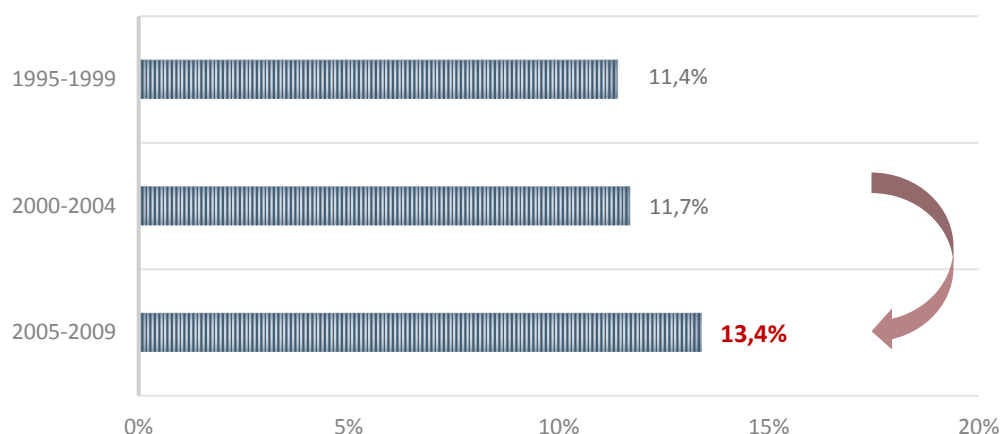
Źródło: Opracowanie własne na podstawie EUROCORE-5 (20).

Najwyższy wskaźnik przeżyć 5-letnich (**29,9%**), możemy zaobserwować w populacji mężczyzn w grupie wiekowej 15-44 lata, natomiast najniższy (**8,8%**) w grupie wiekowej 75+. Wśród kobiet najwyższy wskaźnik przeżywalności (**29,9%**) obserwujemy (podobnie jak u mężczyzn) w grupie wiekowej 15-44 lata.

Standaryzowany wskaźnik 5-letnich przeżyć na raka płuca na przestrzeni lat 1995 - 2009 wzrósł w Polsce o **2 pp**. Jest to obiecująca poprawa, która może świadczyć o progresie skuteczności leczenia w raku płuca, choć nadal istotnie niska w porównaniu do innych nowotworów złośliwych.



Wykres 15. Standaryzowany wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1995-2009



Źródło: Opracowano na podstawie (21).

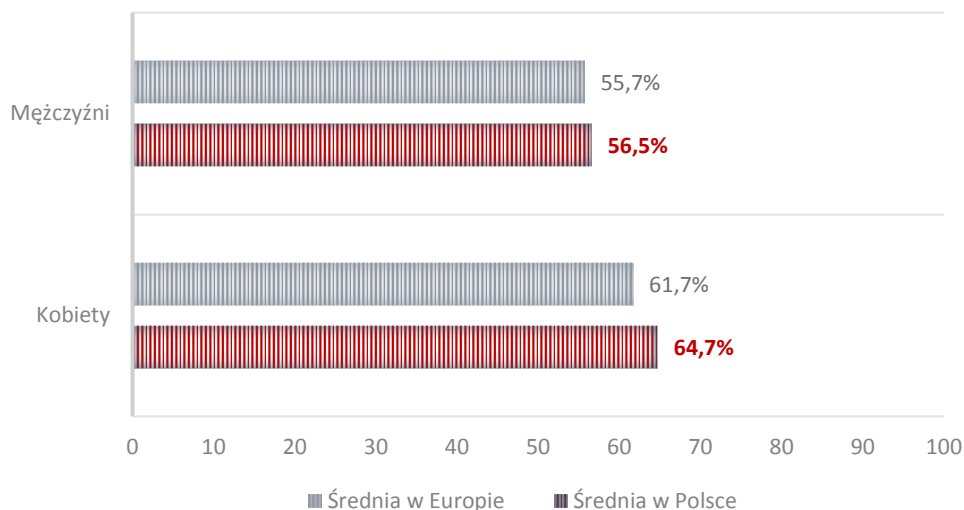
#### d) Epidemiologia raka płuca w Polsce na tle Europy

Porównując polskie statystyki do innych państw europejskich - najwyższe wskaźniki przeżyć pierwszorocznych, zarówno w Polsce jak i w krajach UE, zanotowano w populacji kobiet. Oznacza to iż, nowotwory płuca wśród kobiet diagnozowane są znacznie wcześniej (na wcześniejszym etapie rozwoju), niż u mężczyzn. To zjawisko może wynikać z powszechnej wiedzy na temat różnic w zachowaniu zdrowotnym między płciami (kobiety znacznie częściej odwiedzają lekarza, częściej wykonują badania diagnostyczne). Szanse przeżycia pierwszego roku, wśród chorych kobiet i mężczyzn w Polsce, osiągają wyższe wartości niż w UE. Różnica w stosunku do średniej dla UE dla kobiet wynosi ponad **3 pp.**, natomiast dla mężczyzn **0,83 pp.**

Wskaźnik względnych przeżyć 5-letnich wśród chorych na raka płuca w Polsce w latach 2005-2009 wynosi **13,4%**, a więc o **0,2 pp. więcej** od średniej Unii Europejskiej. Największy odsetek przeżyć 5-letnich uzyskała Austria (**17,9%**), natomiast najmniejszy Litwa (**7,7%**).

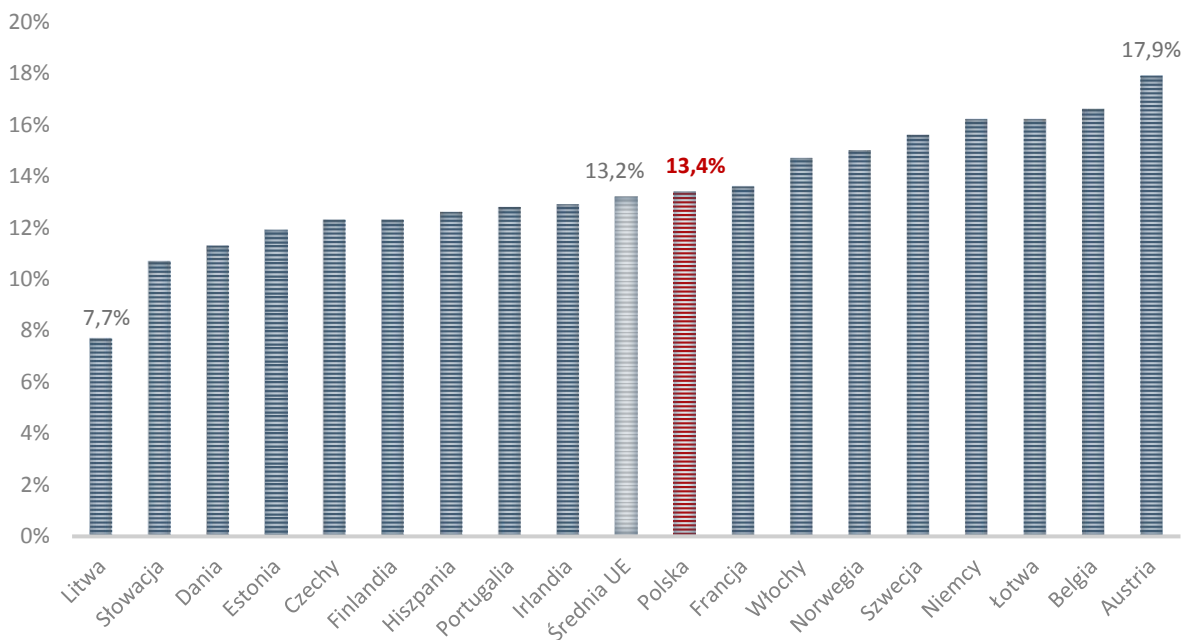


Wykres 16. Względne przeżycia pierwszo-rocze kobiet i mężczyzn chorych na raka płuca, a średnia w Europie



Źródło: Opracowano na podstawie EUROCARE-5 (20).

Wykres 17. Względne przeżycia mężczyzn i kobiet 5-letnie na raka płuca w wybranych krajach UE w latach 2005-2009



Źródło: Opracowano na podstawie (22).



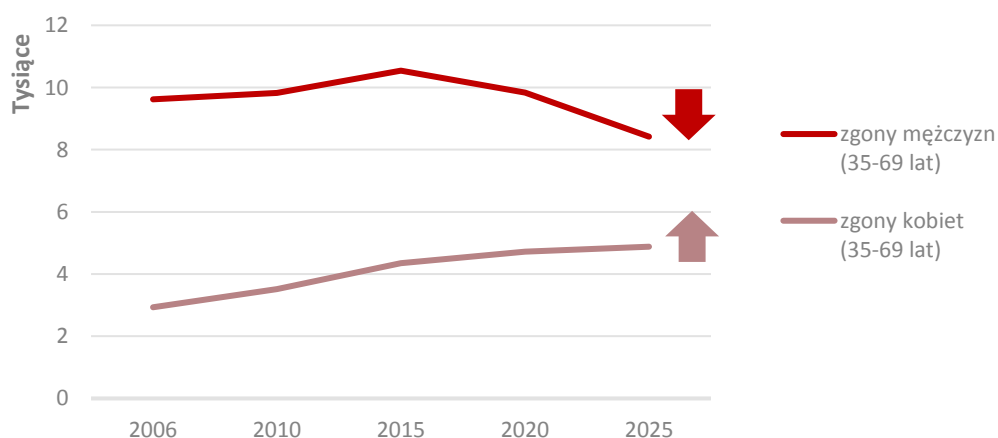
## e) Prognozy epidemiologiczne

Zgodnie z prognozami Ministerstwa Zdrowia nowotwór złośliwy płuca w 2029 roku **pozostanie dominującym nowotworem pod względem liczby zachorowań**. Zgodnie z tymi szacunkami w 2016 roku w Polsce odnotowanych zostanie ponad **27,6 tys. nowych przypadków**, a w 2029 roku ponad **32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc**. Najwięcej z nich także wystąpi w województwach mazowieckim (4 548) oraz śląskim (3 898). Najmniejsza liczba nowych przypadków zostanie odnotowana w województwie opolskim (854). Największy wzrost liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych płuc zostanie odnotowany w województwach podkarpackim i małopolskim – odpowiednio 23% i 21%, a najmniejszy w województwach łódzkim (10%) i śląskim (12%) (15).

Nowotwory płuca niezwykle rzadko występują przed 35. rokiem życia. Prognoza współczynników umieralności powyżej 35. roku życia do 2025 roku wskazuje na **spadek zachorowalności** przy jednoczesnym **spadku liczby zgonów** z powodu raka płuca **wśród mężczyzn**. Niestety wśród mężczyzn w wieku 70+ prognozy wskazują na znaczny wzrost umieralności.

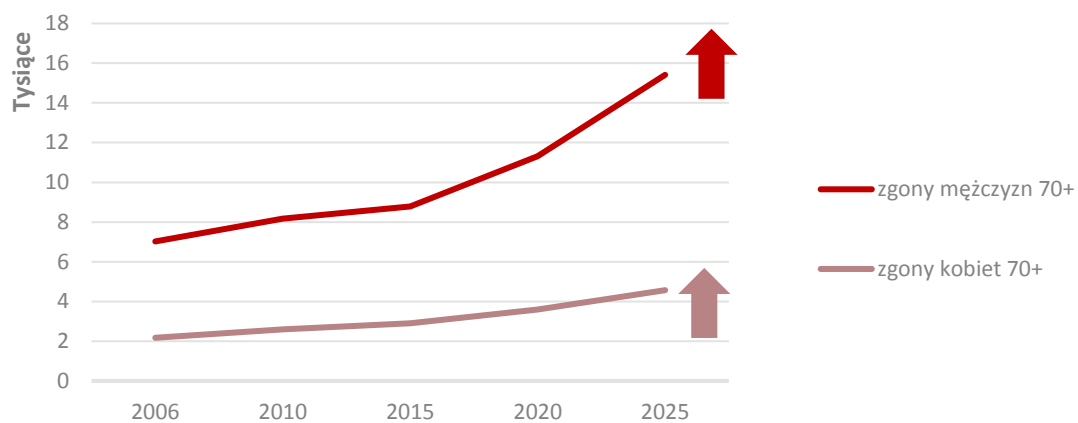
W populacji kobiet, utrzymanie dotychczasowych trendów spowoduje **wzrost współczynników umieralności i liczby zgonów z powodu raka płuca**. Szacunek na rok 2025 pokazuje, że współczynnik umieralności może zwiększyć się nawet do 55/100 tys. mieszkańców, a liczba zgonów wzrosnąć nawet o ok. **80%**. W populacji kobiet w średnim wieku (35-69 lat) będzie utrzymywał się trend wzrostu umieralności oraz zachorowalności na raka płuca, któremu towarzyszyć będzie ok. 60-70% wzrost liczby zgonów w 2025 roku w porównaniu z 2006 rokiem (23).

Wykres 18. Prognoza umieralności na nowotwory złośliwe płuca wśród kobiet i mężczyzn w grupie wiekowej 35-69 w Polsce do 2025 r. (liczba bezwzględna zgonów w tys.)



Źródło: Opracowano na podstawie (23).

Wykres 19. Prognoza umieralności na nowotwory złośliwe płuca wśród kobiet i mężczyzn w grupie wiekowej 70+ w Polsce do 2025 r. (liczba bezwzględna zgonów w tys.)



Źródło: Opracowane na podstawie (23).



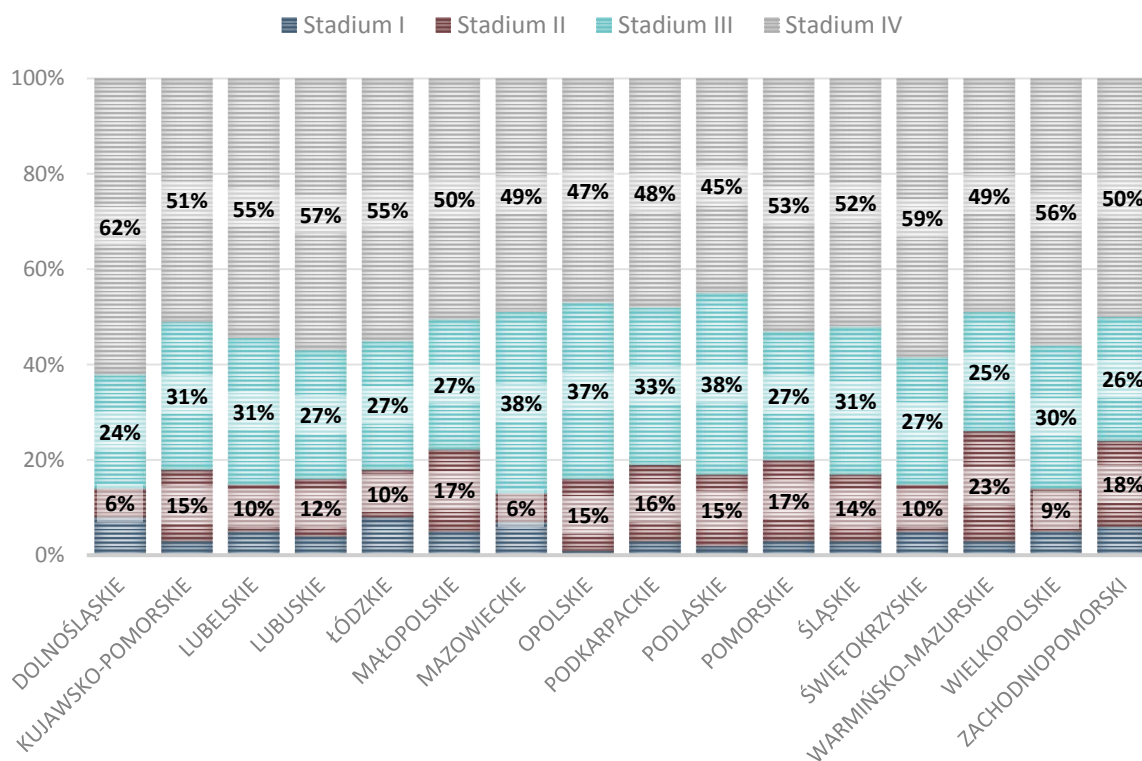
# PODSTAWOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE W RAKU PŁUCA

## a) Determinanty kliniczne wyboru terapii

W przypadku nowotworów złośliwych płuca rokowanie uzależnione jest przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania klinicznego choroby oraz typu histopatologicznego raka, a także stanu sprawności pacjenta i ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. W przypadku zaawansowanego NDRP rokownicze znaczenie mają również niektóre cechy molekularne nowotworu (6). Co ważne, w przebiegu NDRP — niezależnie od przyjętego sposobu postępowania — do progresji choroby dochodzi u niemal wszystkich chorych (24).

W Polsce nowotwór złośliwy płuca bardzo rzadko wykrywany jest we wczesnym stadium zaawansowania choroby - dlatego u wielu chorych z zaawansowanym rakiem (w stopniu III lub IV), u których niemożliwe jest leczenie operacyjne - spektrum opcji terapeutycznych leczenia raka płuca jest ograniczone.

Wykres 20. Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu płuca wg województw w 2012 r.



Źródło: Opracowane na podstawie (15).



## b) Standard terapii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce

### Leczenie chirurgiczne

Podstawową metodą leczenia pacjentów z NDRP w przypadku, „korzystnej” lokalizacji nowotworu i jego nierozprzestrzenieniu, jest **leczenie chirurgiczne**. Operacja polega na całkowitej resekcji guza, wraz z otaczającym mięszem płucnym. Zabiegiem wykonywanym w ramach chirurgii onkologicznej jest **lobektomia**, czyli usunięcie płata płuca, w którym zlokalizowany jest nowotwór. W nowoczesnej chirurgii klatki piersiowej, a więc i w przypadku lobektomii stosuje się technikę VATS, podobną do laparoskopowych technik operacyjnych. VATS jest techniką dużo mniej inwazyjną od tradycyjnej torakotomii (chirurgicznego otwarcia ściany klatki piersiowej) i powoduje mniej powikłań pooperacyjnych (10).

Radykalne leczenie chirurgiczne daje najlepsze wyniki, jednak możliwe jest do przeprowadzenia tylko u **15–20%** chorych. U pozostałych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (np. z uwagi na bardziej zaawansowane stadium nowotworu) stosuje się **radioterapię**, czyli naświetlania guza z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Wyróżniamy dwa rodzaje radioterapii: **radioterapię radykalną**, która ma doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych oraz **radioterapię paliatywną**, stosowaną w celu zmniejszenia rozmiarów guza, a tym samym w celu poprawy jakości życia pacjentów (10).

### Klasyczna chemioterapia

Cytostatyki stosowane są najczęściej jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego lub radioterapii – rzadziej jako chemioterapia przedoperacyjna. W chemioterapii NDRP stosowane są leki należące do grupy pochodnych platyny: cisplatyna lub karboplatyna oraz alkaloidy barwinka różyczkowego: winblastyna i winorelbina. Wszystkie wyżej wymienione leki są cytostatykami i ich działanie polega na hamowaniu procesów podziałów komórkowych, co prowadzi do śmierci komórki, a w efekcie zapobiega namnażaniu się komórek nowotworowych (10). Podobne działanie mają także leki z grupy alkaloidów terpenowych (taksoidy/taksany), do których zaliczamy: paklitaksel i docetaksel. W ostatnich latach stosowane są również gemcytabina i pemetreksed, które także hamują proces podziału komórkowego.

Obecnie w ramach chemioterapii stosuje się kilka leków podawanych łącznie (chemioterapia wielolekowa). Skuteczność schematów wielolekowych jest o wiele większa od terapii jednolekowej, jednak możliwość zastosowania takiej złożonej metody zależy od ogólnego stanu zdrowia pacjenta, kondycji i tolerancji dla danego schematu leczenia (10).

## Farmakoterapia NDRP w ramach programów lekowych

Obok chemioterapii - farmakoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce prowadzona jest również w ramach dwóch programów lekowych.

W ramach pierwszego z programów pacjenci z rozpoznaniem NDRP (z wyłączeniem podtypu NDRP płaskonabłonkowego) w zaawansowanym stadium choroby (III lub IIIB oraz IV) mają możliwość terapii z wykorzystaniem **pemetreksedu** oraz **po potwierdzeniu obecności aktywującej mutacji genu EGFR** lekami celowanymi z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (z ang. *tyrosine kinase inhibitors*; TKI) **gefitynibem** oraz **erlotynibem**, lub **po potwierdzeniu rearanżacji w genie ALK i wykluczeniu mutacji somatycznych w genie EGFR** także **kryzotynibem**. Zgodnie z opisem programu lekowego w celu rozpoczęcia leczenia w ramach programu - pacjent musi być w dobrym stanie sprawności, a w najgorszym przypadku mieć możliwość samodzielnego poruszania się (sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, gdzie „0” oznacza pełną sprawność i brak obecności objawów choroby, a „5” zgon). Rzeczywistość, pokazuje jednak, że jedynie niewielki odsetek pacjentów zachowuje całkowitą sprawność w zaawansowanych stadiach choroby (25). Konsekwencją takich kryteriów „wejścia” do programu lekowego jest silne zawężenie populacji chorych, mogących skorzystać z farmakologicznego leczenia systemowego (25).

Drugi program lekowy obejmuje leczenie NDRP pacjentów z obecną mutacją aktywującą EGFR tylko jednym, celowanym lekiem - **afatynibem** (nieodwracalnym TKI receptorów rodziny EGFR). Do programu kwalifikowani są pacjenci z rakiem zaawansowanym miejscowo (III) lub w stadium uogólnionym (IV) z rozpoznaniem NDRP (raka gruczołowego lub NDRP z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NDRP bez ustalonego podtypu – bez podtypu płaskonabłonkowego).

Stosowanie leczenia w ramach programów lekowych/linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii lub też zaistnienia innych przesłanek ściśle określonych w treści programów.

## Leczenie paliatywne

U chorych na raka płuca w IV stopniu jego zaawansowania stosowane jest leczenie paliatywne, którego zasadniczym celem jest przedłużenie życia przy zachowaniu jak najwyższej jego jakości. Istotnym elementem **leczenia paliatywnego** jest radioterapia, stosowana zazwyczaj w celu przeciwdziałania objawom wzrostu nowotworu w klatce piersiowej: krwioplucia, duszności lub bólu. Radioterapię paliatywną stosuje się również w przypadkach bolesnych przerzutów do kości, przerzutów do mózgu czy przerzutów do węzłów chłonnych lub nacieku ściany klatki piersiowej (8).

## b) Rozwój nowych opcji terapeutycznych leczenia NDRP

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat standardowym leczeniem NDRP była chemioterapia oparta na pochodnych platyny, która umożliwiała osiągnięcie umiarkowanego wydłużenia czasu przeżycia przy często istotnej toksyczności związanej z jej ogólnoustrojowym działaniem.

Zgodnie z opinią klinicystów 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 (26).

### Leczenie ukierunkowane molekularnie

W ciągu ostatniej dekady, postęp w dziedzinie genetyki molekularnej zmienił wiedzę na temat roli zaburzeń molekularnych w patogenezy NDRP, a identyfikacja genetycznej specyfiki nowotworu i określanie kolejnych celów molekularnych stanowi istotny krok w optymalizacji leczenia NDRP.

Odkrycie roli mutacji w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) w komórkach nowotworowych jako czynnika predykcyjnego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR stanowiło przełom w podejściu do indywidualizacji leczenia NDRP. Zależność ta pozwoliła na wyodrębnienie grupy chorych odnoszących rzeczywiste korzyści kliniczne z zastosowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie (celowanego) na receptory EGFR oraz włączenia tych leków do standardu terapii. Przyczyniła się również do badań na kolejnych generacjach molekularnie ukierunkowanych terapii w NDRP, które stanowią dalszy krok w indywidualizacji postępowania terapeutycznego i prowadzą do poprawy wyników leczenia przy akceptowalnym profilu toksyczności

Terapie celowane działają w sposób wybiórczy na białka sygnałowe komórek nowotworowych, powodując upośledzenie ich funkcji życiowych. Najszerzej poznanymi i wykorzystywanymi w leczeniu ukierunkowanym molekularnie NDRP są **inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) EGFR oraz ALK** - stosowane u pacjentów z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* oraz rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*). W ostatnim czasie zarejestrowany został także **potrójny inhibitor angiokinazy** ukierunkowany na trzy receptory czynników wzrostu jednocześnie: receptory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (z ang. *vascular endothelial growth factor receptors*; VEGFR), receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (z ang. *platelet-derived growth factor receptors*; PDGFR) i receptory czynnika wzrostu dla fibroblastów (z ang. *fibroblast growth factor receptors*, FGFR), które są zaangażowane w angiogenezę nowotworową (powstawanie naczyń



krwionośnych). Ich blokowanie może zaburzać tworzenie i utrzymywanie układu naczyniowego guza, powodując zahamowanie i zatrzymanie wzrostu guza (27).

Badania jednoznacznie potwierdzają, że zastosowanie TKI przynosi rzeczywiste korzyści terapeutyczne u pacjentów z zaawansowanym NDRP i uzasadniają obecność tych terapii w wytycznych klinicznych (28). W przypadku pacjentów z obecnością mutacji aktywującej *EGFR* zastosowanie gefitynibu, erlotynibu i afatynibu powoduje poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie i wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (z ang. *progression-free survival*; PFS) przy lepszej tolerancji i najwyższej jakości życia chorego w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia (28). Podobne wyniki przynosiły badania nad kryzotynibem, którego zastosowanie powoduje szybkie i trwałe odpowiedzi terapeutycznych u pacjentów z NDRP ALK-dodatnim. Badania III fazy wykazały, że kryzotynib była na ogół dobrze tolerowany, a jego zastosowanie wiąże się ze znaczącą poprawą skuteczności i jakości życia pacjentów zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych (29).

Do **spersonalizowanych terapii celowanych** dostępnych w leczeniu NDRP w praktyce onkologicznej zaliczane są wymienione poniżej inhibitory kinaz białkowych, z czego **tylko cztery** (w tym trzy ukierunkowane na ten sam cel molekularny tj. mutacje w genie *EGFR*) są **objęte finansowaniem systemowym w ramach wykazów refundacyjnych Ministra Zdrowia**.

#### **Inhibitory kinaz białkowych (30):**

- **gefitynib:** stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją *EGFR-TK*. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Jeden z trzech refundowanych obecnie inhibitorów EGFR w leczeniu NDRP.**
- **erlotynib:** wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Jeden z trzech refundowanych obecnie inhibitorów EGFR w leczeniu NDRP.**
- **afatynib:** stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) *EGFR*. Nieodwracalny inhibitor receptorów z rodziny ErbB (EGFR, HER-2 i HER-4) zarejestrowany niedawno na terenie Unii Europejskiej. **Jeden z trzech refundowanych obecnie inhibitorów EGFR w leczeniu NDRP.**

- **ozymertynib**: lek wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecną mutacją *T790M* w genie kodującym receptor EGFR. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Inhibitor EGFR nieobjęty refundacją.**
- **kryzotyrib**: stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Jedyny inhibitor ALK objęty refundacją.**
- **cerytynib**: stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, wcześniej leczonych kryzotyribem. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Inhibitor ALK nieobjęty refundacją.**
- **nintedanib**: inhibitor angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania: blokującym aktywność kinaz receptorów *VEGFR*, *PDGFR* oraz *FGFR*. Terapia stosowana w skojarzeniu z docetaksem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Inhibitor wnioskowany do włączenia do refundacji - nieobjęty refundacją.**

Ponadto katalog personalizowanych terapii molekularnych NDRP uzupełniają leki, które nie posiadają rejestracji na terenie Unii Europejskiej w leczeniu NDRP tj. **alektynib** (inhibitor ALK - w procesie rejestracji w EMA (31)), **kabozantynib**, **dabrafenib**, **trametynib**, oraz **wemurafenib** (32) (33).

Obok terapii spersonalizowanych - o znanym czynniku predykcyjnym z zastosowaniem inhibitorów białkowych – do terapii molekularnych zaliczane są także **przeciwciała monoklonalne** stosowane jako **immunoterapia bierna**.

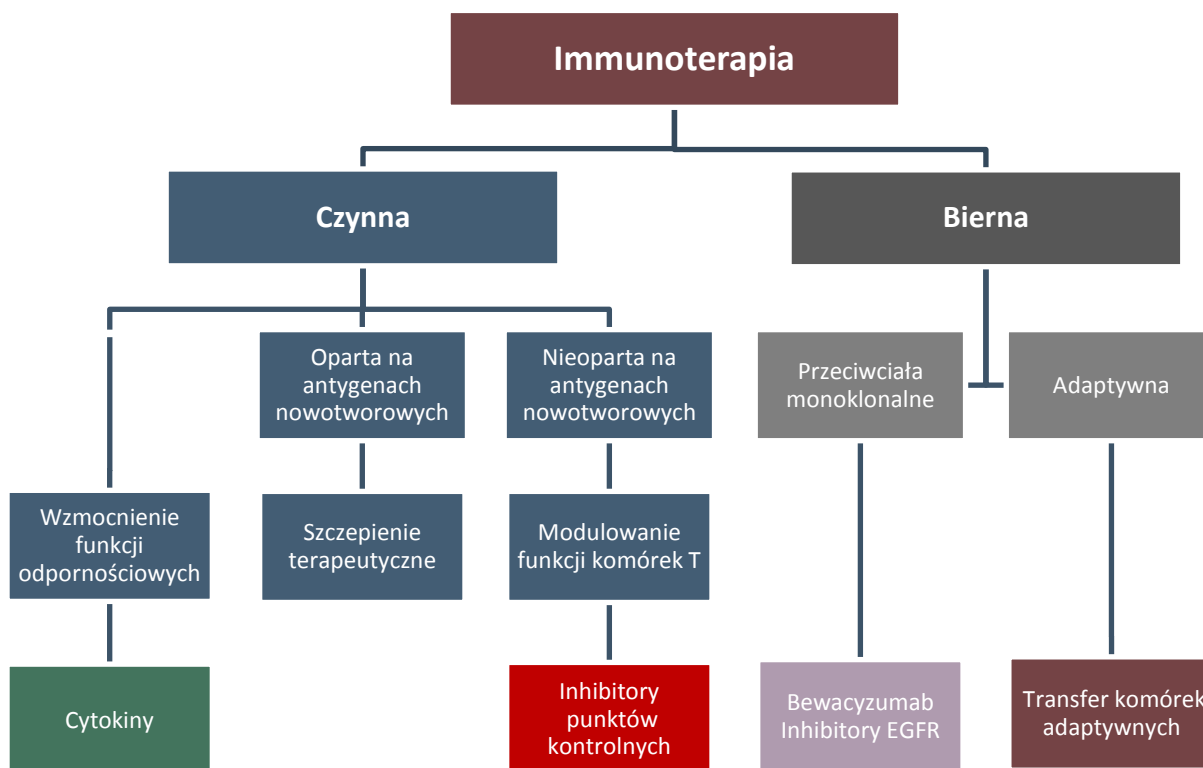
### Immunoterapia raka płuca

Immunoterapia w onkologii w odróżnieniu od większości innych strategii leczenia systemowego nowotworów, nie działa bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale pośrednio poprzez stymulację układu immunologicznego (odpornościowego) chorego.

Mechanizm nadzoru immunologicznego w raku płuca jest procesem złożonym oraz ulegającym osłabieniu w trakcie przebiegu choroby. Komórki raka są niszczone przez limfocyty, granulocyty, makrofagi, enzymy proteolityczne wydzielane przez granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne oraz przeciwciała produkowane przez limfocyty B. Najważniejsze komórki układu immunologicznego odgrywające znaczącą rolę w procesie aktywnego „zabijania” komórek nowotworowych to **cytotoksyczne limfocyty T (CTL)** (16).

W przeciwieństwie do standardowej chemioterapii - terapie immunologiczne charakteryzują się znacznie niższą toksycznością i są lepiej tolerowane przez organizm. Immunoonkologia stawia sobie za cel aktywację układu odpornościowego pacjenta oraz stymulację naturalnych sił obronnych organizmu. Układ odpornościowy u chorych na nowotwór nie jest w stanie rozpoznać znajdujących się w organizmie komórek nowotworowych, ponieważ rak potrafi skutecznie oszukiwać układ odpornościowy i rozrasta się bez jego skutecznej reakcji w organizmie gospodarza. Skomplikowane mechanizmy, które doprowadzają do zahamowania funkcjonowania układu odpornościowego przez nowotwór, udaje się w dużej części wytłumić właśnie za sprawą nowoczesnej immunoonkologii. Dzięki terapii immunologicznej, sprawność układu odpornościowego pacjenta zostaje odzyskana, a organizm pacjenta – własnymi siłami – podejmuje walkę chorobą nowotworową. Dzięki zjawisku „pamięci immunologicznej”, istnieje szansa, że raz rozbudzone mechanizmy swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej umożliwią długotrwałą (wieloletnią) remisję choroby (34).

Rysunek 1. Immunoterapia NDRP - klasyfikacja



Źródło: Opracowane na podstawie (35) (36).

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. Odpowiedź na immunoterapię nie jest równie spektakularna, w porównaniu z metodami ukierunkowanymi molekularnie, ale długość jej trwania jest

często wielokrotnie większa. Niestety, nie opracowano dotychczas diagnostycznych czynników predykcyjnych dla immunoterapii, które precyzyjnie pozwoliłyby kwalifikować chorych do tego rodzaju leczenia, tak jak ma to miejsce w przypadku terapii ukierunkowanych molekularnie (26).

W zakresie leczenia NDRP zasadnicze znaczenie **odgrywają ludzkie przeciwciała monoklonalne**. Mechanizm działania części z nich ma „**nieimmunologiczny**” charakter, dlatego kwalifikowane są jako **immunoterapia bierna**. Polega ona na stosowaniu przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom na powierzchni komórek nowotworowych lub przeciw czynnikom produkowanym przez nowotwór. Przeciwciała są komponentem układu odpornościowego, jednak mechanizm ich działania nie indukuje odpowiedzi immunologicznej, a jedynie powoduje zablokowanie receptorów powierzchniowych (35).

#### **Przeciwciała monoklonalne – immunoterapia bierna (31):**

- **bewacyzumab:** przeciwciało anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń ang. *vascular endothelial growth factor*) stosowane w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym (z przerzutami lub nawrotowym) NDRP (o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa) oraz w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego, zaawansowanego, z przerzutami lub nawrotowego, niepłaskonabłonkowego NDRP z aktywującymi mutacjami w genie *EGFR*. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Bez refundacji w leczeniu NDRP w Polsce.**
- **ramucyrumab:** przeciwciało anti-VEGF stosowane w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Przeciwciało nie refundowane w leczeniu NDRP w Polsce.**
- **necytumumab:** przeciwciało anti-EGFR stosowane w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP wykazującego ekspresję receptora EGFR, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w tym wskazaniu. Lek zarejestrowany centralnie na terenie Unii Europejskiej. **Bez refundacji w leczeniu NDRP w Polsce.**

Ponadto w immunoterapii biernej NDRP zastosowanie mają przeciwciała monoklonalne, które nie posiadają rejestracji na terenie Unii Europejskiej w jego leczeniu tj. **cetuksymab** oraz **trastuzumab (30) (31)**.

#### **Immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontrolne**



W chwili odkrycia **przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw immunologicznym punktom kontroli** doszło do rewolucji w immunoterapii czerniaka, NDRP oraz prawdopodobnie także innych nowotworów (35). Wyniki uzyskiwane podczas leczenia aktywizującego układ odpornościowy chorego do walki z komórkami nowotworowymi powodują, że potencjał zastosowania leków immunoterapeutycznych uznawany jest za najbardziej obiecujący w leczeniu wielu zaawansowanych nowotworów (37).

Istnieje wiele receptorów przekazujących sygnały aktywizujące system odpornościowy, które mogą być stosowane w kontroli odpowiedzi immunologicznej w tkance nowotworowej. Czerniak oraz NDRP - to pierwsze nowotwory złośliwe leczone z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych: przeciwciał anty-CTLA-4 (ipilimumab), anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab). **Obecnie na terenie Unii Europejskiej zarejestrowanymi do stosowania w NDRP przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko immunologicznym punktom kontroli są (31):**

- **niwolumab:** przeciwciało monoklonalne będące inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 zarejestrowany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami NDRP po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. **Lek wnioskowany do objęcia refundacją w leczeniu NDRP – nierefundowany w tym wskazaniu.**
- **pembrolizumab:** także przeciwciało anty-PD-1 zarejestrowane do stosowania w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii (przed podaniem pembrolizumabu u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji). **Lek nierefundowany w Polsce w leczeniu NDRP.**

Badania kliniczne III fazy z zastosowaniem niwolumabu wskazują na spektakularne wyniki w drugiej linii leczenia, w tym w szczególności u chorych z płaskonabłonkowym NDRP (35). W badaniu (CheckMate-017) (38) porównującym zastosowanie niwolumabu z docetakselem w grupie chorych z tym podtypem NDRP po co najmniej jednej linii chemioterapii – odpowiedź na leczenie uzyskano u 20% chorych leczonych niwolumabem i 9% otrzymujących docetaksel wraz z odsetkiem przeżycia 1-letniego wynoszącym 42% w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 24% w grupie leczonej docetakselem (39). Dwuletni OS w tym badaniu wyniósł 23% w ramieniu z niwolumabem vs. 8% w grupie z docetaxelem. Jednocześnie 2-letnia mediana całkowitego czasu przeżycia (z ang. *overall survival; OS*) wynosiła odpowiednio 9,2 mies. i 6 mies. dla niwolumabu i docetakselu. Natomiast mediana 2-letniego przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,5 mies. w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 2,8 mies. dla grupy otrzymującej docetaksel.

W ramach drugiego badania (CheckMate-057) (38) niwolumab był oceniany u pacjentów z przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP w porównaniu z docetakselem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 19% leczonych niwolumabem i 12% otrzymujących docetaksel. Wykazano, że niwolumab zapewnia dłuższy całkowity czas przeżycia w porównaniu z docetakselem - powodując 27% zmniejszenie ryzyka zgonu. W badaniu odsetek 1-rocznego przeżycia w ramieniu z niwolumabem wyniósł 51% w porównaniu z 39% w grupie leczonej docetakselem (39) (35), a dwuletni OS wyniósł 29% w ramieniu z niwolumabem i 16% w ramieniu z docetakselem. Natomiast 2-letnia mediana OS wyniosła 12,2 mies. u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu do 9,5 mies. u pacjentów otrzymujących docetaksel. Mediana 2-letniego przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,3 mies. w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 4,3 mies. dla grupy docetakselu (38).

Natomiast w badaniu z zastosowaniem pembrolizumabu w dwóch dawkach oraz docetakselu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących wcześniej chemioterapię – odpowiedzi na leczenie uzyskano u 30% chorych przyjmujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg m.c. oraz u 29% przyjmujących dawkę 10 mg/kg m.c. w porównaniu do 8% przyjmujących docetaksel. Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wynosiła odpowiednio 10,4 miesiąca, 12,5 miesiąca oraz 8,5 miesiąca dla pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg m.c, dawce 10 mg/kg m.c. i docetakselu (40) (35).

Prowadzone są intensywne badania kliniczne nad innymi punktami kontrolnymi układu immunologicznego w leczeniu raka płuca. Badania te dotyczą między innymi przeciwciał anty-PD-L1 (atezolizumab, awelumab czy durwalumab [MEDI4736]) czy już stosowanego w leczeniu czerniaka inhibitora anty-CTLA-4 (ipilimumab).

### **Nowe terapie badane w leczeniu NDRP**

Perspektywy rozwoju immunoterapii są bardzo szerokie i wskazują, że w niedalekiej przyszłości liczba nowych leków przeciwnowotworowych wykorzystujących mechanizmy aktywacji układu immunologicznego poszerzy się w wielu typach nowotworów. Potencjał wykazują również wyniki badań klinicznych II fazy, które wskazują na możliwość uzyskania wielomiesięcznych odpowiedzi, a nawet wydłużenie przeżycia w II linii leczenia u chorych na raka płaskonabłonkowego (41). W zakresie terapii celowanych poszukiwane są także nowe cele molekularne w mogące zwiększyć personalizację leczenia. Obecnie prowadzonych jest wiele badań klinicznych III fazy dla nowych molekuł w leczeniu NDRP - najbliższe lata wydają się być obiecujące pod względem możliwości pozyskania nowych terapii do leczenia tego nowotworu.

Tabela 2. Wybrane terapie w trakcie badań klinicznych III fazy dotyczące leczenia NDRP

Substancja czynna	Grupa leków	Faza badania	Źródło
abemacyklib	Inhibitor CDK	III	(42)
afatynib	Inhibitor EGFR	III	(43)
alektynib	Inhibitor ALK	III	(44)
apatynib	VEGFR-2	III	(45)
ASP8273	Inhibitor EGFR	III	(46)
atezolizumab	Inhibitor PD-L1	III	(47)
awelumab	Inhibitor PD-L1	III	(48)
brigatynib	Inhibitor ALK	III	(49)
ensartynib (X-396)	Inhibitor ALK	III	(50)
famitinib (SHR1020)	Inhibitor TKI	III	(51)
fruquintinib (HMPL-013)	Inhibitor VEGFR 1,2,3	III	(52)
durwalumab (MEDI4736)	Inhibitor PD-L1	III	(53)
niwolumab / niwolumab + ipilimumab	Inhibitor PD-1	III	(54)
ipilimumab + niwolumab	Inhibitor PD-1	III	(55)
OSE2101	Immuno szczepionka	III	(56)
ozymertynib	Inhibitor EGFR	III	(57)
pembrolizumab	Inhibitor PD-1	III	(58)
ramucirumab	Inhibitor angiogenezy	III	(59)
tremelimumab + durwalumab	Inhibitor CTLA-4	III	(60)

\*Badanie kliniczne dotyczy kombinacji kilku molekul

Źródło: Opracowane własne na podstawie bazy badań klinicznych ClinicalTrials (42) - (60)





# DETERMINANTY DOSTĘPU DO DIAGNOSTYKI ORAZ LECZENIA NDRP W POLSCE

## a) Proces refundacyjny terapii raka płuca w Polsce

Głównym czynnikiem warunkującym szybki dostęp pacjentów do nowych metod leczenia, jest **proces refundacyjny**. Ze względu na wysokie koszty leczenia nowotworów, chorego z reguły nie stać na sfinansowanie terapii z własnej kieszeni – stąd znacząca rola płatnika publicznego w leczeniu nowotworów.

Nadrzędnym aktem prawnym regulującym proces refundacji leków w Polsce jest *Ustawa refundacyjna* z 2011 roku (61). Ustawa refundacyjna nie nadała priorytetu dla nowych molekuł stosowanych w onkologii, a więc warunki i czas trwania procesu refundacyjnego w Polsce zgodnie z ustawą **jest taki sam dla leków onkologicznych, jak i dla molekuł mających wskazania poza obszarem onkologii**.

Wszczęcie postępowania refundacyjnego rozpoczyna się od złożenia wniosku o objęcie leku refundacją do Ministra Zdrowia przez wnioskodawcę (z reguły firmę farmaceutyczną). Szczegółowe dane jakie powinien zawierać wniosek określone są w ustawie refundacyjnej. Jak już wcześniej wskazano, czas na rozpatrzenie przez Ministra Zdrowia wniosku o objęcie refundacją wynosi **180 dni** (240 dni w przypadku programów lekowych). Po złożeniu wniosku, odbywa się jego formalne sprawdzenie, które w przypadku stwierdzonych braków w dokumentacji złożonej przez podmiot, może wydłużyć procedurę o **7 dni** (Minister Zdrowia wzywa wnioskodawcę w celu dostarczenia brakujących dokumentów). Kolejnym etapem jest zlecenie przez Ministra Zdrowia oceny dokumentacji refundacyjnej przez Radę Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT. Średni czas od momentu wydania zlecenia przez Ministra Zdrowia do przedstawienia oceny wniosku przez Prezesa AOTMiT to **78 dni** (62).

Następnym krokiem w procesie refundacyjnym są negocjacje prowadzone pomiędzy funkcjonującą przy Ministerstwie Zdrowia Komisją Ekonomiczną, a wnioskodawcą. Negocjacje stanowią obligatoryjny element w postępowaniu refundacyjnym i mają szczególne znaczenie, zwłaszcza z perspektywy wnioskodawcy. Celem rozmów jest przede wszystkim ustalenie urzędowej ceny zbytu, poziomu odpłatności oraz instrumentów dzielenia ryzyka (63). Wynikiem negocjacji jest przedstawienie Ministrowi Zdrowia stanowiska zajętego przez Komisję Ekonomiczną w postaci protokołu, podpisanego przez obie strony uczestniczące w spotkaniu oraz uchwały Komisji Ekonomicznej.

Finalnym elementem całego procesu refundacyjnego jest **wydanie decyzji** Ministra Zdrowia o objęciu refundacją danego leku lub o odmowie refundacji. Wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej nie oznacza jednak, że po 240 dniach pacjent będzie miał dostęp do danej terapii. Należy wziąć pod uwagę dodatkowy czas potrzebny na określenie warunków realizacji programu lekowego przez szpitale, które określa Prezes NFZ oraz ogłoszenie konkursów na zawarcie kontraktów dla programu lekowego przez dyrektorów oddziałów wojewódzkich NFZ oraz ich rozstrzygnięcie.

W Polsce pierwsze wydatki refundacyjne dotyczące nowych molekuł (onkologicznych i nieonkologicznych) w programach lekowych pojawiają się średnio **po 353 dniach** od momentu złożenia wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę, co warunkuje realny dostęp pacjenta do danej terapii - po około roku od złożenia wniosku refundacyjnego (62).

Podobnie sytuacja przedstawia się w innych krajach Unii Europejskiej. Zbliżone zasady procesu refundacyjnego funkcjonują w Belgii. Ustawowy czas na podjęcie decyzji refundacyjnej przez belgijskiego Ministra Zdrowia, podobnie jak w Polsce, wynosi 180 dni (64). Jak wynika z analizy przeprowadzonej przez *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), na realny dostęp do leku w 2010 roku, belgijscy pacjenci musieli czekać około **392 dni** (65). Analogicznie przedstawia się również sytuacja w Portugalii (**349 dni**) oraz z w Hiszpanii (**349 dni**). Zgodnie z raportem, najkrótszy czas oczekiwania dotychczas można było zaobserwować w Austrii (**88 dni**) (65).

Proces refundacyjny (oprócz zapewnienia pacjentowi dostępu do nowoczesnych terapii) ma na celu kontrolę nad wydatkami refundacyjnymi ponoszonymi przez płatnika. Monitorowaniu kosztów służą przede wszystkim ścisłe kryteria kliniczne, które pacjent musi spełnić, aby mógł zostać włączony do programu lekowego. W wielu przypadkach, zdefiniowane kryteria ograniczają możliwość włączenia pacjenta do programu lekowego, mimo iż Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje na skuteczność leczenia przez lek stosowany w programie. W konsekwencji, programy lekowe **zawężają populacje leczonych ze względu na kryteria** takie jak: wiek pacjenta, stopień zaawansowania choroby lub inne choroby współistniejące czy wcześniejsze leczenie.

Powyższe ograniczenia wynikające z regulacji prawnych oraz konstrukcji programów lekowych, a także bardzo niskie ceny warunkujące refundację w Polsce, mają istotne znaczenie dla polskiego rynku farmaceutycznego i jego potencjalnej atrakcyjności, szczególnie z perspektywy zagranicznych podmiotów oferującym chorym innowacyjne terapie. Efektem jest zmniejszenie się skłonności firm farmaceutycznych do inwestowania w Polsce, co w perspektywie długofalowej skutkuje decyzjami o niewprowadzaniu leków na rynek, zmniejszając dostępność nowoczesnych terapii dla polskiego pacjenta onkologicznego (66).

Zasady refundacyjne mają również zastosowanie do leczenia NDRP. Na przestrzeni działania ustawy refundacyjnej (tj. od stycznia 2012 roku) Prezes AOTMiT wydał **8 rekomendacji dotyczących zasadności refundacji leków stosowanych w leczeniu NDRP** (włączenia nowych molekuł oraz rozszerzenia dotychczasowych wskazań dla leków już refundowanych).

Tabela 3. Zestawienie rekomendacji prezesa AOTMiT dla leków ocenionych w leczeniu NDRP

Terapia	Wniosek	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Data wydania rekomendacji
erlotynib (Terceva)	rozszerzenie o I linię leczenia	pozytywna [warunkowa]	30.10.2012
gefitynib (Iressa)	rozszerzenie o II linię leczenia	negatywna	09.09.2013
kryzotynib (Xalkori)	objęcie refundacją	negatywna	09.09.2013
afatynib (Giotrif)	objęcie refundacją	pozytywna [warunkowa]	02.06.2014
pemetreksed (Almita)	rozszerzenie o leczenie podtrzymujące typu „continuous maintenance”	negatywna	13.10.2014
erlotynib (Terceva)	rozszerzenie o pacjentów z wielkokomórkowym podtypem lub bez ustalonego podtypu NDRP	pozytywna [warunkowa]	22.06.2015
nintedanib (Vargatef)	objęcie refundacją	negatywna	02.02.2016
niwolumab (Opidivo)	objęcie refundacją	negatywna	12.07.2016

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych AOTMiT (67).

Główne przyczyny negatywnych rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczyły:

- braku efektywności kosztowej wnioskowanej terapii (wszystkie negatywnie ocenione)
- niejednoznaczności, ograniczenia lub brak na moment złożenia wniosków danych klinicznych potwierdzających skuteczność kliniczną w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami (gefitynib, kryzotynib, nintedanib oraz niwolumab)
- skuteczności o niewielkim znaczeniu klinicznym dla chorych (pemetreksed)
- niepewności oszacowań potencjalnych kosztów dla płatnika (nintedanib)

Rekomendacja Prezesa AOTMiT stanowi jedno z kryteriów branych pod uwagę przez Ministra Zdrowia. Jej negatywny lub warunkowy charakter nie jest jednoznaczny z negatywną decyzją o włączeniu danej terapii do refundacji. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca Minister Zdrowia wydał pozytywne decyzje refundacyjne dla **inhibitorów EGFR (erlotynibu, gefitynib oraz afatynib)** oraz dla **inhibitora ALK (kryzotynibu)** - co w rzeczywisty sposób rozszerzyło katalog dostępnych opcji

terapeutycznych leczenia NDRP dla pacjentów, u których potwierdzono obecność tych dwóch zaburzeń genetycznych.

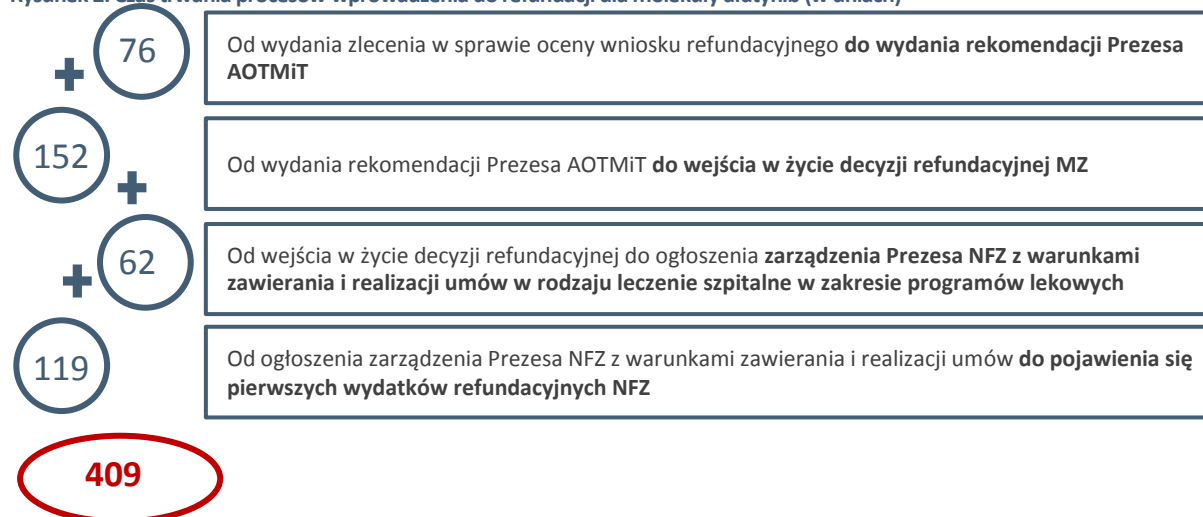
W kontekście dostępności pacjenta do nowej farmakoterapii, istotna jest również sprawność operacyjno-decyzyjna struktur urzędniczych decydujących o tym, jak szybko uda się stworzyć ramy organizacyjne dla nowego świadczenia, związanego z realizacją konkretnego programu lekowego, a tym samym jak szybko pacjent będzie mógł być beneficjentem nowej, innowacyjnej metody leczenia.

Analiza dostępnych publicznie informacji o tym procesie, od momentu wydania zlecenia Ministra Zdrowia o ocenę wniosku refundacyjnego przez AOTMiT, do praktycznego udostępnienia terapii pacjentom (wydania środków publicznych na refundację) oraz porównanie ich z terminami nakreślonymi przez ustawę o refundacji leków (61), pozwala na ocenę na ile intencje regulatora znalazły odzwierciedlenie w codziennej praktyce, jak również daje pogląd na czas po jakim pacjent może skorzystać w Polsce z najnowszych farmakologicznych osiągnięć współczesnej medycyny.

Cały proces – od przekazania przez Ministra Zdrowia do AOTMiT zlecenia o ocenę wniosku refundacyjnego do momentu pojawienia się pierwszych wydatków refundacyjnych dla nowego programu lekowego dedykowanego dla leczenia NDRP z zastosowaniem afatynibu - zajął **409 dni**.

Istotna część implementacji programu dotyczyła procedur będących w gestii Narodowego Funduszu Zdrowia i świadczeniodawców (tj. ogłoszenie zarządzeń, ogłoszenie konkursów dla szpitali zainteresowanych realizacją programu i zawarcie umów). Od momentu pojawienia się wykazu refundacyjnego do pojawienia się wydatków refundacyjnych czyli realnego udostępnienia leczenia pacjentom - upłynęło **181 dni**.

Rysunek 2. Czas trwania procesów wprowadzenia do refundacji dla molekuly afatynib (w dniach)



Źródło: Opracowano na podstawie analizy własnej „Terminy w programach lekowych” (62).

## b) Dostęp do świadczeń onkologicznych w Polsce

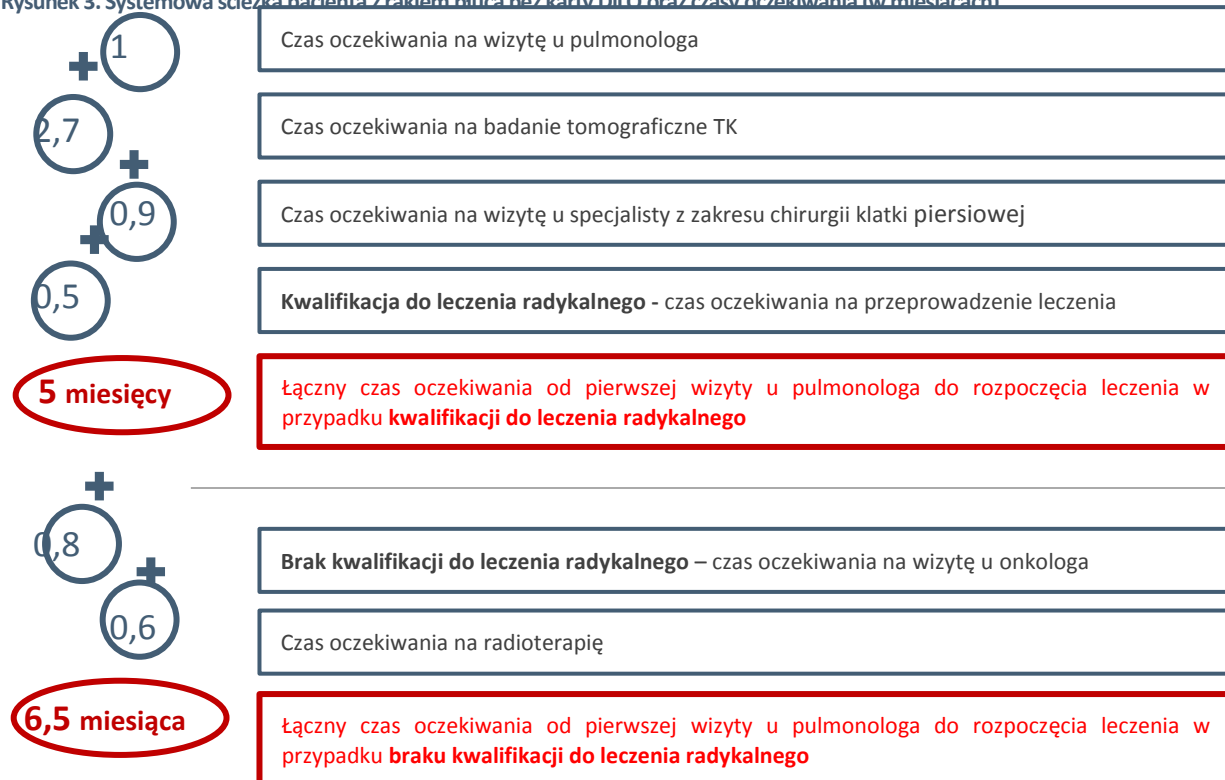
### Systemowa ścieżka pacjenta

Leczenie chorych na raka płuca, powinno **być zaplanowane** przez wielospecjalistyczny zespół (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pulmonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) oraz prowadzone w ośrodkach z **pełną dostępnością** do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego oraz radioterapii i chemioterapii (6).

W celu określenia dostępności świadczeń onkologicznych w raku płuca, należy przeanalizować całą „ścieżkę” pacjenta w systemie. W tym kontekście, ocenie należy poddać dane na temat procesów diagnostyki i leczenia oraz ich dostępności czasowej, ale również informacje na temat liczby placówek, leków oraz aparatury diagnostycznej i leczniczej – które powinny zapewnić możliwie najbardziej skuteczny proces leczenia pacjentów (68).

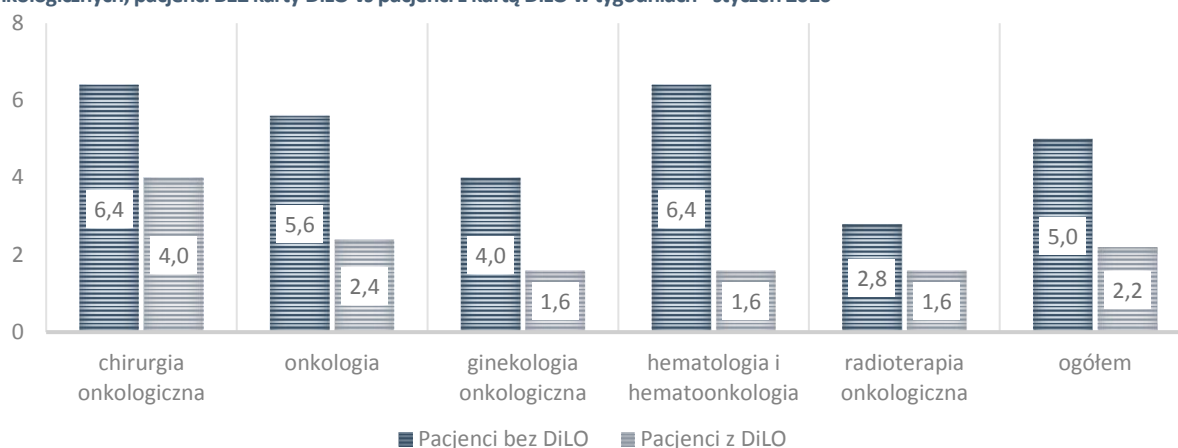
Analizując ścieżkę pacjenta onkologicznego, który z powodu niepokojących objawów, został skierowany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do pulmonologa - czas oczekiwania dla pacjenta bez Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego (DiLO) na rozpoczęcie leczenia w raku płuca od momentu wizyty u lekarza POZ, wynosi łącznie ok. **6,5 miesiąca**. W przypadku pacjenta posiadającego kartę DiLO czas ten wynosi ok. **2 miesiące** (69).

Rysunek 3. Systemowa ścieżka pacjenta z rakiem płuca bez karty DiLO oraz czasy oczekiwania (w miesiącach)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie (70).

**Wykres 21. Porównanie średniego czasu oczekiwania na gwarantowane świadczenia zdrowotne w poszczególnych dziedzinach onkologicznych, pacjenci BEZ karty DiLO vs pacjenci z kartą DiLO w tygodniach - styczeń 2016**



Źródło: Opracowano na podstawie (69).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie Fundacji Watch Health Care (69), najdłuższe czasy **oczekiwania pacjentów bez karty DiLO** na gwarantowane świadczenia onkologiczne w styczniu 2016 roku, zaobserwowane zostały w dziedzinie chirurgii onkologicznej (6,4 tyg.) oraz hematologii (6,4 tyg.). **Pacjenci posiadający kartę**, na to samo świadczenie - **oczekują zdecydowanie krócej** (w przypadku świadczeń chirurgii onkologicznej o 2,4 tyg. natomiast w zakresie świadczeń hematoonkologii o 4,8 tyg. krócej).

### **Dostęp do diagnostyki molekularnej w Polsce**

Obecnie w Polsce rutynowo u chorych na NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa badane są mutacje w genie *EGFR*. Nie ma żadnych wskazań do wykonywania rutynowych badań genetycznych u chorych do terapii raka płaskonabłonkowego lub drobnokomórkowego, gdyż w tej grupie chorych mutacje te występują sporadycznie. Chorzy mogą być jednak kwalifikowani do badań molekularnych w ramach badań klinicznych, testujących nowe terapie (10).

W 2014 roku w Polsce przeprowadzono diagnostykę w zakresie genu *EGFR* u **4,5 – 5 tys. pacjentów** (10). Częstość występowania mutacji w genie *EGFR* w populacji polskiej wynosi około 10% co oznacza to, że na 10 przebadanych pacjentów z NDRP - mutacja *EGFR* wykrywana jest u 1 chorego, u którego możliwe jest zastosowanie leczenia celowanego w ramach programu lekowego. Jednak wycena NFZ w postaci ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym pokrywa wydatki poniesione przez szpital tylko w przypadku zakwalifikowania chorego do leczenia w ramach programu – zatem płatnik nie pokrywa kosztów diagnostyki 9 przebadanych i niewłączonych do programu chorych. Niestety świadczenia wycenione są przez NFZ na poziomie niegwarantującym pokrycia wszystkich kosztów diagnostyki, dlatego lekarze często **nie zlecają wszystkich koniecznych badań**. W konsekwencji większość badań

genetycznych przy kwalifikacji do leczenia jest **finansowanych ze środków niepublicznych**. Najczęściej na podstawie umów zawieranych między szpitalami, a laboratoriami genetycznymi (71).

Diagnostyka jednego chorego na obecność mutacji *EGFR* kosztuje ok. 500 zł, a więc realny koszt wykrycia mutacji wynosi 5 tys. zł (żeby wykryć jednego chorego z mutacją trzeba przebadać 10 chorych). Leczenie chorego z mutacją *EGFR* przez okres 1 roku to koszt ok. 100 tys. zł. Tak, więc możemy stwierdzić, iż diagnostyka molekularna stanowi ok. 5% kosztów leczenia (72).

Dotychczas wiele do życzenia pozostawiała dostępność pacjentów z NDRP do diagnostyki w kierunku rearanżacji genu *ALK*. Ze względu na długi okres braku finansowania przez NFZ terapii inhibitorami *ALK* (kryzotynib został objęty refundacją od 1 listopada 2016 roku), oznaczenie rearanżacji genu *ALK* w celu kwalifikacji do leczenia tymi inhibitorami - **nie było w Polsce w ogóle rutynowo wykonywane**. Zastosowanie kryzotynibu w ramach programu lekowego wymaga oznaczenia zarówno rearanżacji genu *ALK*, jak również mutacji somatycznych w genie *EGFR* (w celu wytypowania chorych z nowotworem *ALK*-dodatnim i *EGFR*-ujemnym). Rearanżację genu *ALK* stwierdza się rzadziej niż mutację genu *EGFR* (u 5% chorych) - czyli na 20 chorych z NDRP tylko 1 pacjent kwalifikuje się do włączenia leczenia kryzotynibem w ramach programu lekowego. W takim przypadku szpital ma możliwość rozliczenia kosztów diagnostyki tylko chorych zakwalifikowanych do programu lekowego. Co ważne, obecnie koszty badania molekularnego w kierunku rearanżacji genu *ALK* nie są ujęte w diagnostycznym pakiecie onkologicznym dedykowanym nowotworom klatki piersiowej. Powoduje to, że szpital wykonujący tego rodzaju diagnostykę w celu zakwalifikowania chorych do leczenia generowałby dużą stratę wykonując wszystkim chorym ocenę mutacji *ALK*. W praktyce chorzy wykonują takie badania w placówkach komercyjnych (jeśli stać ich na to) i z wynikiem testu genetycznego wracają do szpitala.

Dodatkowym czynnikiem wpływającym na poziom diagnostyki raka płuca jest **coraz mniejsza liczba specjalistów z zakresu patomorfologii** w Polsce, którzy w związku z tym często zatrudnieni są w kilku różnych zakładach diagnostycznych równocześnie i obciążeni nadmierną liczbą analiz. Na wynik badania patomorfologicznego trzeba, więc czekać nieraz bardzo długo (czasem nawet do 9 tygodni), co w przypadku choroby nowotworowej może znacznie ograniczyć możliwości terapeutyczne (71).

### **Dostęp do świadczeń w zakresie radioterapii**

Do obszarów z ograniczonym dostępem dla pacjenta – należą również świadczenia wykonywane w **ramach radioterapii**. Wynika to zarówno z niedostatecznej liczby ośrodków (33 w Polsce) (69) oraz ze zbyt małej liczby dostępnej aparatury medycznej (w tym przypadku akceleratorów megawoltowych oraz aparatów do brachyterapii). Aktualne zalecenia WHO dotyczące średniej dostępności do

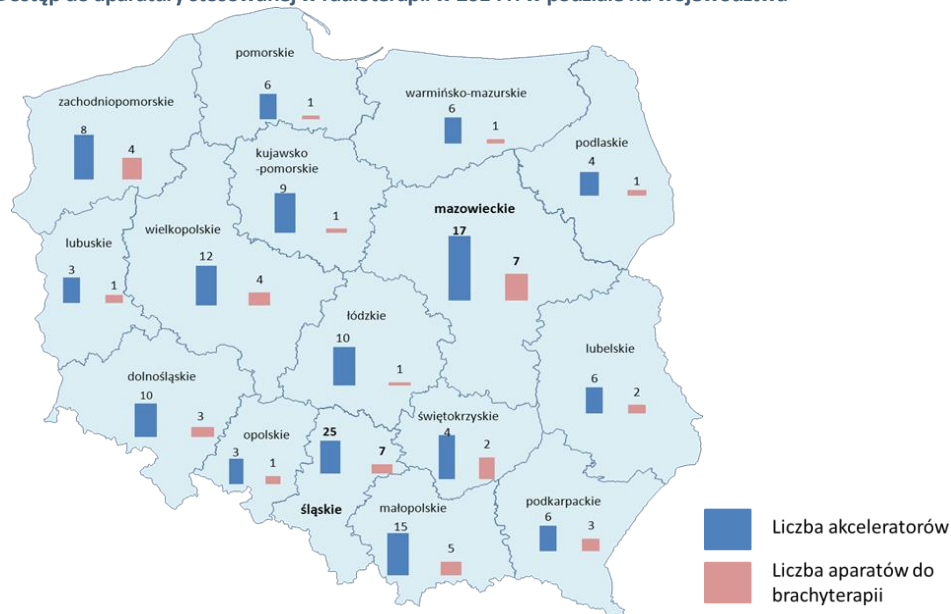


aparatury wykorzystywanej w radioterapii, wynoszą **200 000 osób / 1 akcelerator (5 aparatów na 1 mln mieszkańców)**. W Polsce na 1 akcelerator przypada średnio **267 097 osób (3,7 aparatu na 1 mln mieszkańców)** (73).

W radioterapii oprócz akceleratorów stosowanych do napromieniowania zewnętrznego, stosuje się również aparaty do brachyterapii. Dostępność do tego typu sprzętu na koniec 2014 roku wynosiła: **1 urządzenie / 894 459 osób**. Według piśmiennictwa, optymalna liczba tych urządzeń to: **1,6 aparatu / 1 mln mieszkańców**, zatem, aby zapewnić **średnią** dostępność na takim poziomie w Polsce, potrzeba jeszcze ok. **17–18 sztuk** (74).

Istotnym ograniczeniem w dostępie do radioterapii są również zasoby kadry medycznej, specjalizującej się obecnie w zakresie radioterapii onkologicznej. W Polsce w 2014 roku liczba **lekarzy specjalistów w dziedzinie radioterapii** wynosiła **510**, natomiast liczba **techników radioterapii** **958**. Według danych przedstawionych w raporcie Konsultanta Krajowego ds. Radioterapii Onkologicznej dr hab. med. Rafała Dziadziuszko, aby zapewnić optymalny dostęp do świadczeń z zakresu radioterapii, do 2020 roku w Polsce powinno się jeszcze wykształcić **130 radioterapeutów** oraz **370 techników radioterapii** (68).

Rysunek 4. Dostęp do aparatury stosowanej w radioterapii w 2014 r. w podziale na województwa



Źródło: Opracowanie własne na podstawie (73).

### Ośrodki realizujące świadczenia z zakresu programów lekowych

Świadczenia w ramach programów lekowych realizowane są przez placówki posiadające umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia na wykonywanie świadczeń w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie konkretnych programów lekowych. Tryb realizacji programu lekowego (hospitalizacja, tryb jednodniowy i ambulatoryjny) uzależniony jest od decyzji lekarza (który bierze pod uwagę zarówno



drogę i czas podania leku, ale również ewentualną konieczność obserwacji pacjenta) oraz ograniczeń opisanych w zarządzeniach Prezesa NFZ określających warunki realizacji każdego programu.

Największa liczba ośrodków realizujących świadczenia z zakresu programów lekowych dotyczących leczenia NDRP znajduje się na terenie województwa mazowieckiego (51 umów na realizację programów lekowych). Natomiast najmniej świadczeniodawców realizuje programy lekowe NDRP w województwie zachodniopomorskim (4 umowy) oraz świętokrzyskim (5 umów).

Geograficzne zróżnicowanie ilości ośrodków w Polsce, powoduje dodatkowe bariery w dostępie do farmakoterapii dla pacjentów z rakiem płuca. Pacjenci narażeni są na wysokie koszty podróży oraz dyskomfort związany z przemieszczeniem się do ośrodka wykonującego świadczenie i skorzystanie z leczenia.

Rysunek 5. Liczba ośrodków (podmiotów posiadających umowy) realizujących programy lekowe NDRP w 2016 r.



Źródło: Opracowano na podstawie (75).

### c) Potrzeby i ograniczenia w dostępie do terapii innowacyjnych w Polsce oraz możliwe rozwiązania

Potrzeby polskiej onkologii są zdecydowanie większe niż poziom nakładów przeznaczonych na jej finansowanie, zwłaszcza biorąc pod uwagę prognozy wzrostu liczby zachorowań na nowotwory złośliwe - w tym na raka płuca. Z perspektywy płatnika publicznego, główną bolączką jest ograniczony budżet, co niesie za sobą brak możliwości istotnego zwiększenia finansowania i umożliwienia uzyskania dostępu wszystkim pacjentom do terapii.

Wszystkie możliwości pacjenta w dostępie do terapii innowacyjnych w Polsce, obarczone są ogromną liczbą procedur administracyjnych – co jak można się domyślić, znacznie pogarsza dostęp do leczenia.

Producenci leków stosowanych w onkologii podkreślają duże utrudnienia formalno-czasowe dotyczące wprowadzania nowych terapii do systemu refundacji publicznej w Polsce. **Rosnące koszty przygotowania raportów HTA oraz opłat manipulacyjnych w urzędach państwowych (MZ, AOTMiT, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), wieloetapowe i czasochłonne negocjacje cenowe, wydłużający się czas oczekiwania na decyzje regulatora, brak wiarygodnych danych epidemiologiczno-statystycznych i rejestrów klinicznych oraz zbyt małe grupy chorych i ośrodków zakwalifikowanych do leczenia** - to główne utrudnienia dla producentów leków onkologicznych w Polsce.

Istotnym, z perspektywy oceny dostępności leków innowacyjnych w Polsce, jest również czas od momentu dopuszczenia leku do obrotu przez Komisję Europejską do momentu osiągnięcia znaczącego wykorzystania leku w danym kraju. W Polsce, czas ten wynosi **ponad 2 lata**, podczas, gdy w innych krajach Europy Zachodniej (Niemcy, Austria) czas ten estymowany jest na ok. 5 miesięcy (76).

#### Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych

Sposobem na poprawę dostępności do innowacyjnych leków onkologicznych w Polsce, jest **algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych opracowany przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO)**. Algorytm jest propozycją wspierania procesu decyzyjnego w zakresie finansowania leków onkologicznych w Polsce.

Tabela 4. Sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania

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

E	0-2	Znikoma wartość dodana	Lek nie powinien być finansowany
---	-----	------------------------	----------------------------------

Źródło: Opracowanie na podstawie (77).

Opracowane narzędzie uwzględnia elementy takie jak: wydłużenie czasu przeżycia, poprawę jakości życia chorego, profil bezpieczeństwa stosowanej terapii, aspekty ekonomiczne leczenia oraz jakość dowodów naukowych. Każdemu z wymienionych obszarów zostaje przypisana wartość punktowa - na podstawie której nowy lek przeciwnowotworowy kwalifikowany jest do jednej z pięciu kategorii według wielkości oferowanej wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania (77).

Zgodnie z algorytmem PTOK, niwolumab w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP, po wcześniejszej chemioterapii, stanowi wysoką wartość dodaną w porównaniu do terapii docetakselem. Zgodnie z algorytmem PTOK, niwolumab uzyskał wartość 9,5 pkt - **co kwalifikuje go do kategorii leków, które powinny zostać objęte finansowaniem** (78).

#### Koncepcja Funduszu Walki z Rakiem (FWR)

Jako przykład nowoczesnych rozwiązań systemowych, może posłużyć schemat przyjęty w Wielkiej Brytanii. System refundacji leków onkologicznych w Wielkiej Brytanii finansuje leki za pomocą środków NHS oraz z odrębnego tzw. budżetu cancer drugs fund (Fundusz Winhibitori z Rakiem; FWR) (25). Fundusz umożliwia pacjentom szybki i zarazem powszechny dostęp do innowacyjnych metod terapii, które są zbyt kosztowne, by uzyskać finansowanie ze środków publicznych. Stosowany przez fundusz algorytm oceny korzyści klinicznej, pozwala na wybór najskuteczniejszych metod leczenia.

## FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ LECZENIA RAKA PŁUCA – ANALIZA KOSZTÓW NFZ

### a) Koszty świadczeń w zakresie programów lekowych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”

Zasady realizacji i finansowania świadczeń z zakresu programów lekowych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”, opisane są w Zarządzeniach Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programów lekowych.

Zgodnie z definicją program lekowy to program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy refundacyjnej (61).

W ramach umów z zakresu programów lekowych finansowane są także świadczenia, polegające na podawaniu leków świadczeniobiorcom, realizowane w trybach analogicznych do świadczeń z zakresu chemioterapii.

W ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w 2014 roku sprawozdano i rozliczono świadczenia w Polsce dla **1 585** pacjentów z nowotworem płuca o wartości **66,5 mln zł**.

W 2015 roku po wejściu pakietu onkologicznego liczba pacjentów z nowotworem płuca, u których sprawozdano świadczenia w ramach programu zmniejszyła się i wyniosła **1 438**, natomiast wartość tych świadczeń uległa zwiększeniu do **70,5 mln zł**.

Tabela 5. Liczba pacjentów objęta leczeniem oraz wartość świadczeń rozliczonych i sfinansowanych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

OW NFZ	2014		2015	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
OPOLSKI	40	1 228 501,78	44	1 812 750,35
PODKARPACKI	50	1 819 835,95	54	2 453 902,01
LUBUSKI	41	1 926 723,78	43	2 398 294,63
WARMIŃSKO-MAZURSKI	98	2 284 493,09	83	2 238 520,74
ZACHODNIOPOMORSKI	56	2 436 343,85	34	2 038 362,53
PODLASKI	57	2 557 341,81	45	2 651 722,76
ŁÓDZKI	90	2 833 777,47	60	2 651 722,76
KUJAWSKO-POMORSKI	93	3 022 783,45	92	3 640 140,31
MAŁOPOLSKI	110	3 043 715,83	122	3 572 682,74
ŚWIĘTOKRZYSKI	58	3 327 217,62	64	4 995 555,06
POMORSKI	108	3 825 284,36	92	4 803 329,18
DOLNOŚLĄSKI	87	4 237 097,17	94	4 038 342,04
WIELKOPOLSKI	144	5 062 035,69	114	5 023 147,52
LUBELSKI	107	7 057 279,02	96	6 265 248,71
ŚLĄSKI	232	10 627 282,92	211	10 059 652,09
MAZOWIECKI	214	11 252 746,09	190	10 805 448,45
Suma	<b>1585</b>	<b>66 542 459,89 zł</b>	<b>1438</b>	<b>70 503 041,40 zł</b>

\*„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

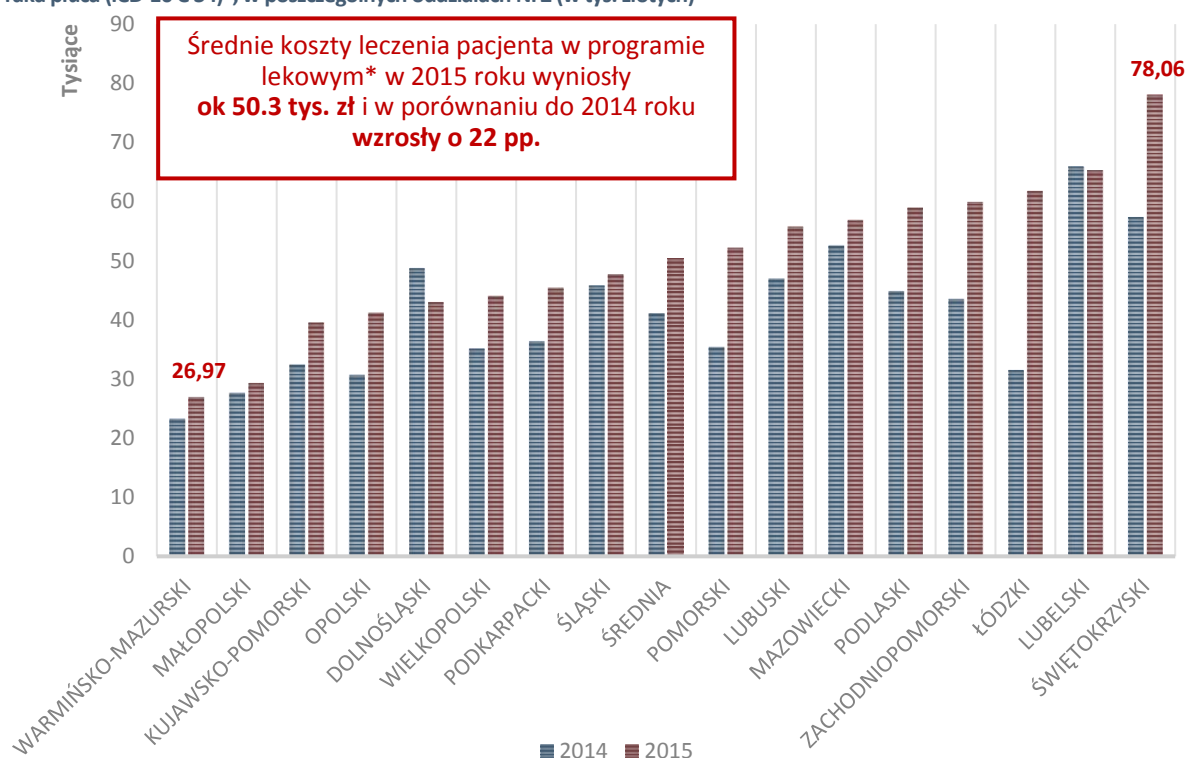
**W ramach programu lekowego\* w 2015 roku nastąpił wzrost wartości rozliczonych świadczeń o 6 pp. w stosunku do 2014 roku przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów.**

**Największą wartość świadczeń w latach 2014 – 2015 odnotowano w województwie mazowieckim, co może wynikać z lokalizacji wielu jednostek udzielających świadczeń w tym województwie.**

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z NFZ.

Na poziomie ogólnokrajowym w 2015 roku odnotowano spadek leczonych pacjentów o 147 osób. Wydatki NFZ przeznaczone na sfinansowanie programu lekowego w 2015 roku były wyższe o **3,9 mln zł (6 pp.)** w stosunku do roku poprzedniego. W 2015 roku nastąpiło także zwiększenie średnich kosztów leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta (wzrost z 41 tys. do 49 tys. złotych). Jedynym województwem, w którym odnotowano spadek średniego kosztu chemioterapii jednego pacjenta w 2015 roku było województwo dolnośląskie.

Wykres 22. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w poszczególnych oddziałach NFZ (w tys. złotych)



\*„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W roku 2014 średnie wydatki w programach lekowych w leczeniu NDRP poniesione przez wojewódzkie oddziały NFZ w przeliczeniu na jednego pacjenta w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” osiągnęły wartość **41,1 tys. zł.**

Zgodnie z Zarządzeniem prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 2 stycznia 2015 roku [Nr 2/2015/DGL], zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) w 2015 wprowadzono do finansowania nowy program lekowy w leczeniu NDRP – „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”.

W 2015 roku liczba pacjentów z nowotworem płuca leczonych afatynibem, u których sprawozdano świadczenia w ramach programu lekowego wyniosła 47, natomiast wartość zrealizowanych świadczeń osiągnęła **ponad 1,5 mln zł.**

Tabela 6. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w 2015 r. w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”

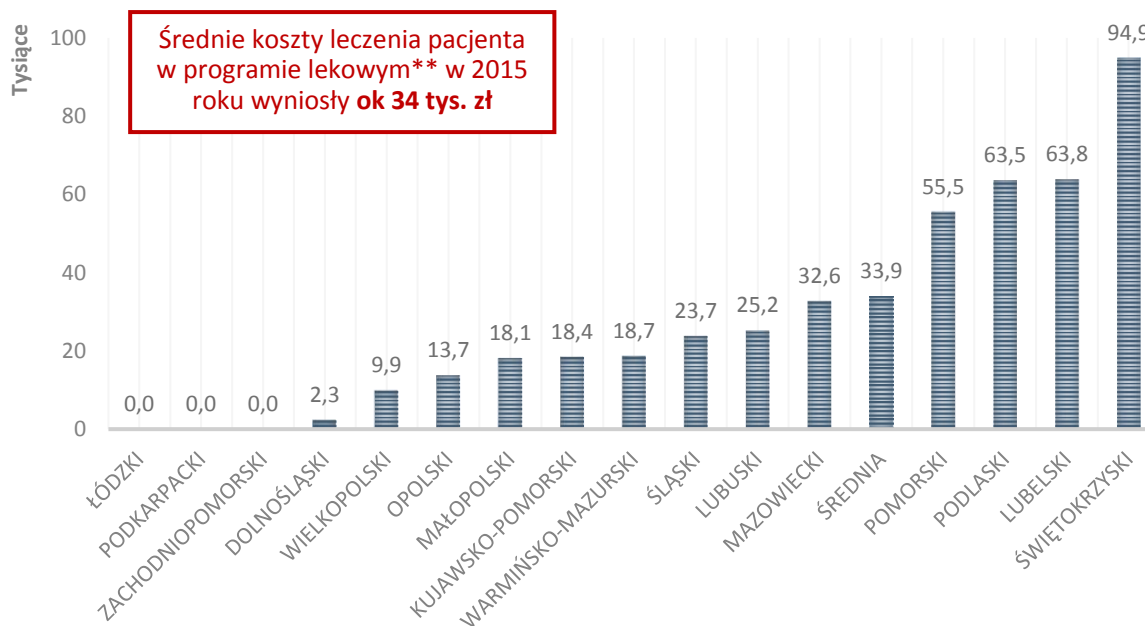
DOLNOŚLĄSKI	1	2 301,61
LUBUSKI	1	25 156,73
OPOLSKI	2	27 436,81
WARMIŃSKO-MAZURSKI	2	37 412,44
WIELKOPOLSKI	4	39 542,44
ŚLĄSKI	2	47 467,95
PODLASKI	1	63 544,00
KUJAWSKO-POMORSKI	6	110 439,54
MAŁOPOLSKI	10	180 870,93
LUBELSKI	3	191 384,89
POMORSKI	4	221 963,60
MAZOWIECKI	7	228 547,74
ŚWIĘTOKRZYSKI	4	379 474,72
ŁÓDZKI, PODKARPACKI, ZACHODNIOPOMORSKI	-	-
<b>Suma</b>	<b>47</b>	<b>1 555 543,41 zł</b>

W ramach programu lekowego\*\*  
NFZ poniósł koszty w wysokości  
**1.5 mln zł**

\*\* Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Wykres 23. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w zakresie programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu" w poszczególnych oddziałach NFZ w 2015 r. (w tys. zł)

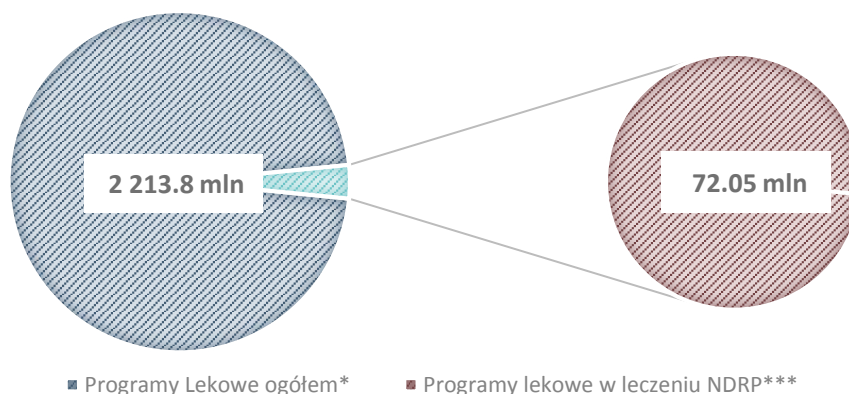


\*\* Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Średnia kosztów ogółem (poniesionych w ramach tego programu lekowego) w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosła: **34 tys. zł.**

Wykres 24. Wydatki NFZ na programy lekowe leczenia NDRP oraz całkowite wydatki na programy lekowe w 2015 r. (mln pln)



\* Dane NF styczeń – listopad 2015

\*\* „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)”

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Koszty programów lekowych leczenia NDRP w 2015 roku wyniosły ponad 72 mln zł, stanowiąc zaledwie **3,2%** kosztów całkowitych NFZ poniesionych na wszystkie programy lekowe.

### c) Koszty chemioterapii

Finansowanie świadczeń z zakresu chemioterapii realizowane jest zgodnie z zasadami opisanymi w *Zarządzeniach Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.*

Zgodnie z treścią Zarządzeń, chemioterapia to świadczenie w trakcie, którego podawane są leki wymienione w katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Katalog jest wykazem, w którym zamieszczona jest lista leków o znaczeniu podstawowym albo wspomagającym w leczeniu rozpoznań określonych według ICD 10 (w tym nowotworu płuca). Ponadto w ramach umów z zakresu chemioterapii finansowane są także świadczenia z rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, realizowane w następujących trybach: hospitalizacja, tryb jednego dnia oraz tryb ambulatoryjny.

W ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie chemioterapii w 2014 roku sprawozdano i rozliczono świadczenia w Polsce dla **24,8 tys.** pacjentów z nowotworem płuca o wartości **276,8 mln zł.** W 2015 roku po wprowadzeniu „pakietu onkologicznego”, liczba pacjentów z



nowotworem płuca, u których sprawozdano świadczenia wyniosła ponad **25,5 tys.**, natomiast wartość finansowanych świadczeń zmniejszyła się o ponad **12 mln** osiągając kwotę **264,7 mln zł.**

**Tabela 7. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez oddziały wojewódzkie NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie chemioterapii**

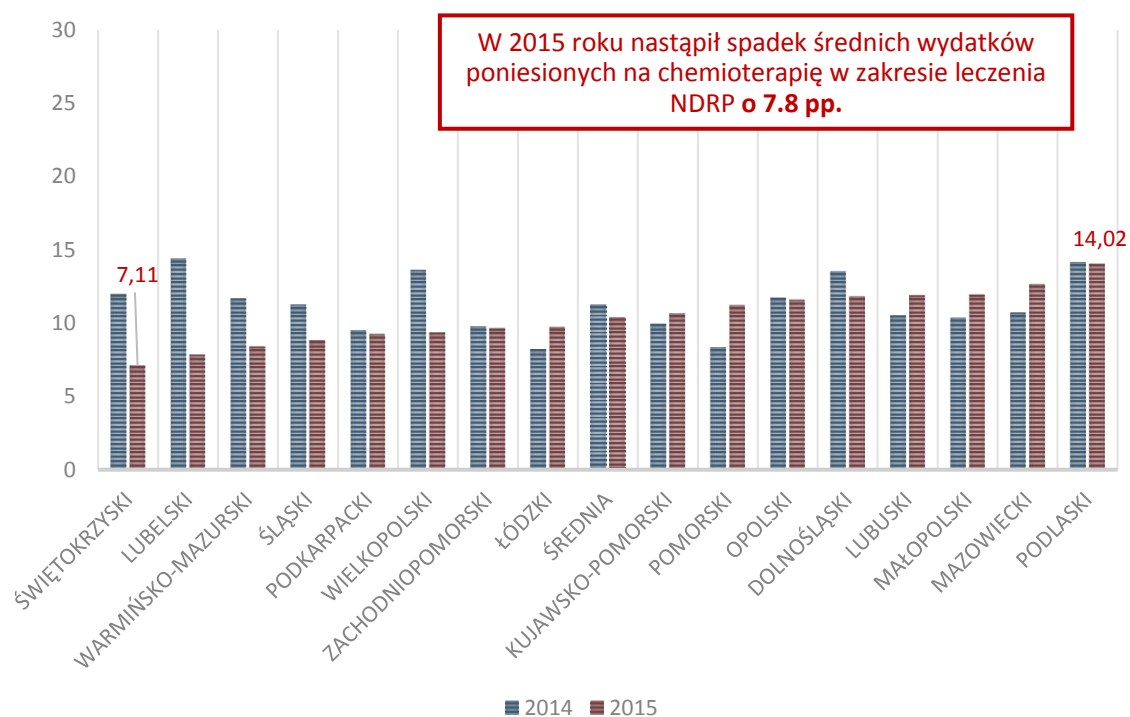
OW NFZ	2014		2015	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
OPOLSKI	404	4 751 629,83	2059	23 854 561,96
LUBUSKI	609	6 420 163,91	2058	24 456 462,67
PODLASKI	585	8 279 038,68	1271	17 825 147,41
PODKARPACKI	988	9 389 508,12	572	5 281 206,01
ŚWIĘTOKRZYSKI	858	10 284 289,24	1645	11 693 869,98
ZACHODNIOPOMORSKI	1340	13 129 332,96	1691	16 305 323,34
ŁÓDZKI	1597	13 159 172,53	3310	32 163 397,85
POMORSKI	1623	13 558 973,79	397	4 445 936,08
WARMIŃSKO - MAZURSKI	1281	14 965 257,54	988	8 297 404,70
MAŁOPOLSKI	1568	16 266 708,53	617	7 366 984,47
LUBELSKI	1190	17 151 251,32	1681	13 206 822,88
KUJAWSKO - POMORSKI	2028	20 213 774,25	3225	34 320 370,78
DOLNOŚLĄSKI	2012	27 234 080,47	862	10 168 085,17
WIELKOPOLSKI	2154	29 353 857,61	1287	12 050 119,99
MAZOWIECKI	3323	35 621 630,69	2420	30 584 917,20
ŚLĄSKI	3285	37 064 806,10	1443	12 729 004,20
Suma	<b>24845</b>	<b>276 843 475,56</b>	<b>25526</b>	<b>264 749 614,70</b>

**W 2015 roku nastąpił 4.4 pp. spadek wydatków poniesionych na chemioterapię w zakresie leczenia NDRP przy jednoczesnym wzroście liczby leczonych pacjentów**

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W 2015 roku zmniejszeniu o 4,4 pp. uległa kwota wydatków NFZ przeznaczonych na sfinansowanie świadczeń (spadek o ponad 12 mln zł w stosunku do 2014 roku), przy jednoczesnym wzroście liczby pacjentów. W 2015 roku nastąpiło także zmniejszenie średnich kosztów chemioterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego z powodu nowotworu płuca o 7,8 pp.

Wykres 25. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta z rakiem płuca w zakresie chemioterapii w poszczególnych oddziałach NFZ (w tys. złotych)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

#### d) Finansowanie świadczeń w zakresie radioterapii

Zasady realizacji i finansowania świadczeń z zakresu radioterapii odbywają się zgodnie z *Zarządzeniami prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne*.

Finansowanie udzielania przez świadczeniodawców świadczeń w zakresach: teleradioterapia, brachyterapia, terapia izotopowa jest kontraktowane na podstawie odrębnej umowy.

W ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie radioterapii w 2014 roku sprawozdano i rozliczono w Polsce świadczenia dla **11 908** pacjentów z nowotworem płuca o wartości **115,9 mln zł**. W 2015 liczba pacjentów z nowotworem płuca, u których sprawozdano świadczenia w ramach programu, zmniejszyła się i wyniosła **11 870**, natomiast wartość tych świadczeń uległa zwiększeniu do **123,3 mln zł**.

Tabela 8. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie radioterapii

OW NFZ	2014	2015
--------	------	------

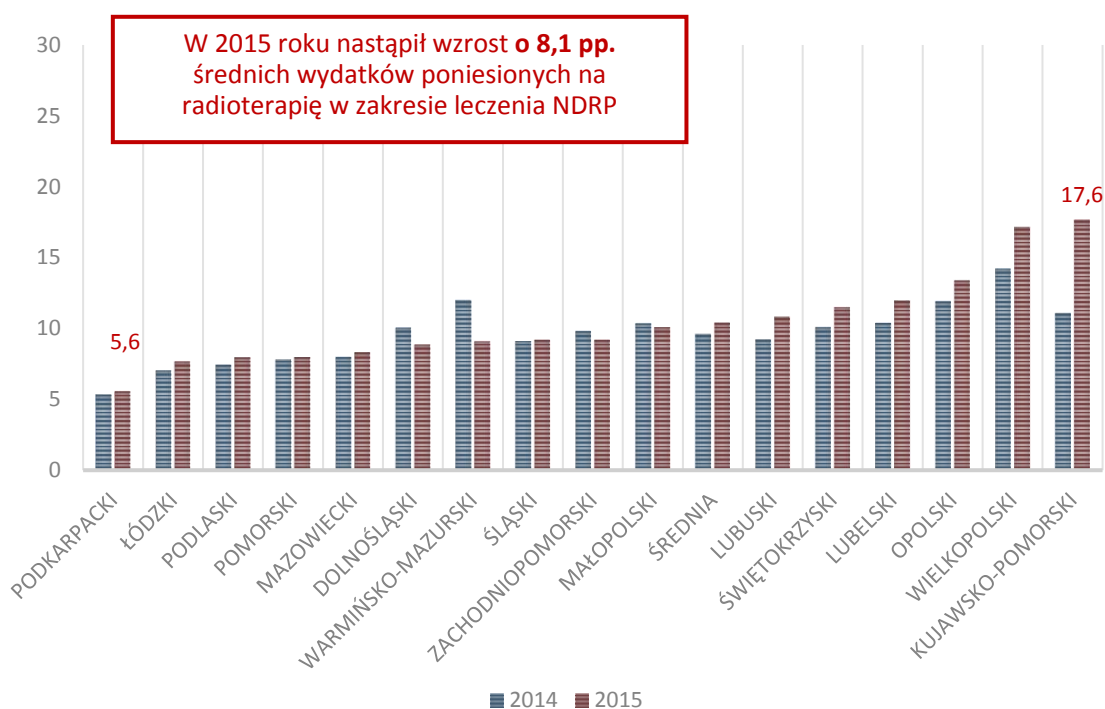
W 2015 roku nastąpił **wzrost o 6.3 pp** wydatków poniesionych na radioterapię w zakresie leczenia NDRP przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów

	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
OPOLSKI	130	1 547 260,00	119	1 591 928,00
PODLASKI	250	1 861 912,00	281	2 239 120,00
PODKARPACKI	503	2 696 616,00	483	2 691 260,00
LUBUSKI	297	2 739 839,96	279	3 017 939,08
ŁÓDZKI	434	3 048 541,60	466	3 569 124,00
ŚWIĘTOKRZYSKI	465	4 690 109,32	442	5 077 836,40
LUBELSKI	504	5 245 760,00	488	5 832 164,00
POMORSKI	672	5 256 316,00	717	5 728 809,32
MAŁOPOLSKI	732	7 584 183,29	792	7 984 299,96
DOLNOŚLĄSKI	842	8 478 132,00	880	7 800 891,28
WARMIŃSKO-MAZURSKI	747	8 966 160,84	768	6 975 650,24
ZACHODNIOPOMORSKI	944	9 254 815,44	962	8 861 629,92
KUJAWSKO-POMORSKI	950	10 521 264,00	877	15 474 680,00
MAZOWIECKI	1476	11 780 116,92	1509	12 570 242,88
WIELKOPOLSKI	1045	14 845 277,20	1018	17 425 980,00
ŚLĄSKI	1917	17 465 396,00	1789	16 453 528,00
Razem	<b>11908</b>	<b>115 981 700,57 zł</b>	<b>11870</b>	<b>123 295 083,08 zł</b>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Wydatki NFZ przeznaczone na sfinansowanie programu w 2015 roku były wyższe o 6,3 pp. (ok. 7 mln zł) w stosunku do roku 2014. W 2015 roku nastąpiło także niewielkie zwiększenie średnich kosztów leczenia radioterapią w przeliczeniu jednego pacjenta (**wzrost o 1 pp.**).

Wykres 26. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w zakresie radioterapii w poszczególnych oddziałach NFZ w latach 2014 i 2015 (w tys. złotych)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

### e) Finansowanie wybranych świadczeń szpitalnych dotyczących operacyjnego leczenia raka płuca

W celu przedstawienia wybranych zabiegów wykonywanych w leczeniu operacyjnego raka płuca, dokonano analizy świadczeń rozliczonych i sfinansowanych w ramach jednorodnych grup pacjentów. W ramach grupy D01 ZŁOŻONE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ w 2014 roku sprawozdano i rozliczono świadczenia w Polsce dla **2 435** pacjentów z nowotworem płuca o wartości ponad **69 mln zł**.

W 2015 liczba pacjentów z nowotworem płuca, dla których sprawozdano świadczenia w ramach grupy D01, zwiększyła się i wyniosła **2 911**, a wartość tych świadczeń wzrosła do kwoty **84,3 mln zł**.

W 2015 roku wzrosła liczba pacjentów poddanych zabiegom w grupie D01, a wydatki NFZ przeznaczone na ich sfinansowanie zwiększyły się o **prawie 15 mln zł (22 pp)**. W 2015 roku nastąpiło także nieznaczne zwiększenie średnich kosztów leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta w stosunku do 2014 roku (**2 pp**).

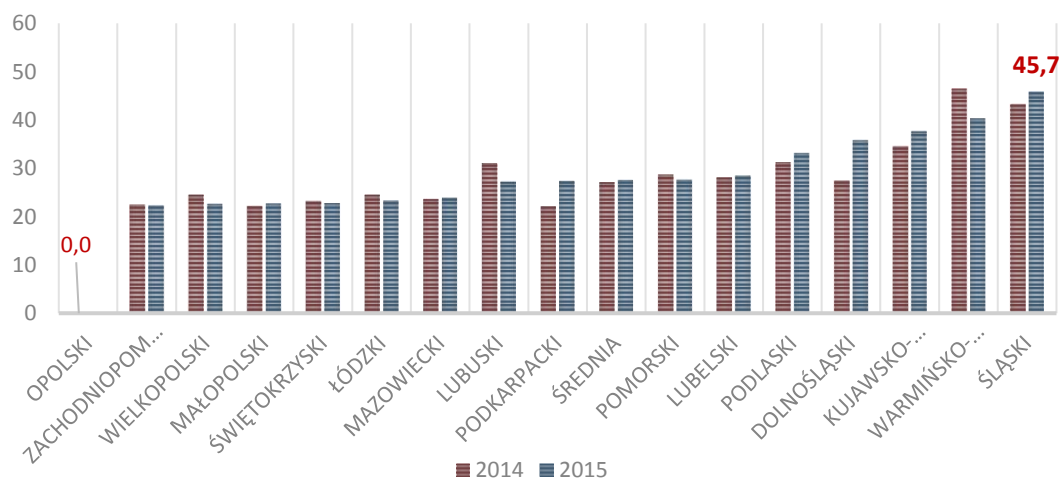
Tabela 9. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w 2014 i 2015 roku w grupie D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płuca

OW NFZ	2014		2015	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
OPOLSKI	-	-	0	0
LUBUSKI	38	1 182 064,00	58	1 575 184,00
PODLASKI	48	1 502 384,00	53	1 754 064,00
LUBELSKI	70	1 966 848,00	94	2 671 448,00
WIELKOPOLSKI	109	2 674 672,00	111	2 512 016,00
PODKARPACKI	124	2 747 472,00	152	4 148 180,00
ŚWIĘTOKRZYSKI	133	3 091 352,00	114	2 590 896,00
MAŁOPOLSKI	148	3 289 958,00	217	4 920 913,50
WARMIŃSKO - MAZURSKI	76	3 530 800,00	85	3 420 872,00
DOLNOŚLĄSKI	148	4 064 632,00	158	5 644 288,00
ŁÓDZKI	178	4 365 504,00	211	4 915 560,00
ZACHODNIOPOMORSKI	199	4 471 792,00	300	6 684 080,00
KUJAWSKO - POMORSKI	193	6 666 920,00	239	8 977 280,00
POMORSKI	277	7 960 472,00	312	8 605 896,00
MAZOWIECKI	429	10 117 016,00	505	12 057 344,00
ŚLĄSKI	265	11 452 752,00	302	13 807 904,00
Razem	2435	69 084 638,00 zł	2911	84 285 925,50 zł

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

**W 2015 roku nastąpił wzrost wydatków poniesionych na grupę zabiegową D01 o 22 pp. związany z wzrostem liczby pacjentów**

Wykres 27. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w grupie D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płuca w poszczególnych oddziałach NFZ w 2014 i 2015 roku (w tys. złotych)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W ramach kolejnej grupy JGP: D02 KOMPLEKSOWE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ, w 2014 roku sprawozdano i rozliczono świadczenia w Polsce dla **1054** pacjentów z nowotworem płuca o wartości ponad **19,9 mln zł**. W 2015 roku liczba pacjentów, u których wykonano te same świadczenia zwiększyła się i wyniosła **1284**, a wartość tych świadczeń wzrosła do **24,7 mln zł**.

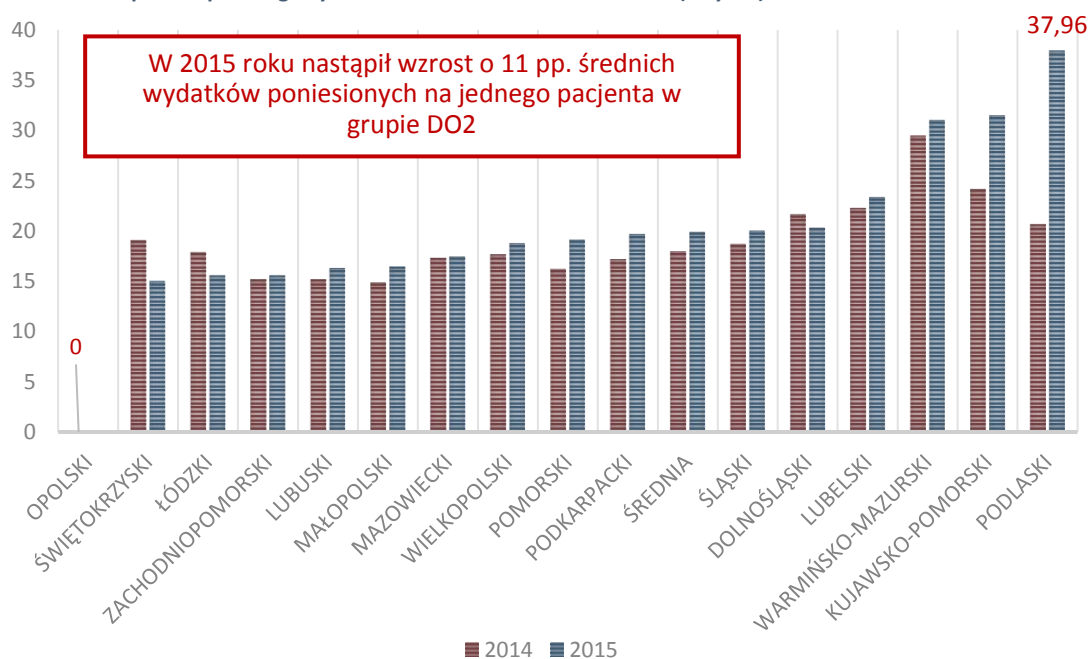
**Tabela 10. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w grupie D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca**

OW NFZ	2014		2015	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
OPOLSKI	-	-	-	-
LUBUSKI	7	106 288,00	10	163 072,00
PODKARPACKI	13	223 380,00	23	452 156,00
PODLASKI	14	289 120,00	4	151 840,00
LUBELSKI	15	334 048,00	15	350 480,00
POMORSKI	15	242 944,00	23	440 336,00
ŚWIĘTOKRZYSKI	29	553 340,00	24	360 680,00
ŁÓDZKI	31	554 216,00	78	1 214 720,00
WARMIŃSKO - MAZURSKI	31	913 848,00	30	931 008,00
KUJAWSKO - POMORSKI	34	821 808,00	55	1 730 976,00
ZACHODNIOPOMORSKI	48	728 832,00	84	1 308 944,00
MAŁOPOLSKI	87	1 293 996,38	109	1 793 769,30
ŚLĄSKI	110	2 056 404,00	162	3 244 240,00
WIELKOPOLSKI	140	2 472 912,00	145	2 721 472,00
MAZOWIECKI	238	4 125 056,00	265	4 622 072,00
DOLNOŚLĄSKI	242	5 238 480,00	257	5 223 296,00
<b>Razem</b>	<b>1054</b>	<b>19 954 672,38 zł</b>	<b>1248</b>	<b>24 709 061,3</b>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W 2015 roku nastąpił znaczny wzrost wydatków poniesionych przez NFZ na grupę zabiegową D01 o 23.8 pp.

Wykres 28. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w grupie D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca w poszczególnych oddziałach NFZ w 2014 i 2015 roku (w tys. zł)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

Poniżej przedstawiono wartość oraz liczbę świadczeń rozliczanych w ramach grupy D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej):

Tabela 11. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w grupie D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca

OW NFZ	2014		2015	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
OPOLSKI	-	-	-	-
LUBUSKI	6	56 992,00	7	47 632,00
PODKARPACKI	40	482 924,00	28	209 676,00
WARMIŃSKO - MAZURSKI	40	482 924,00	41	432 640,00
PODLASKI	54	748 644,00	19	252 928,00
ZACHODNIOPOMORSKI	66	507 676,00	16	108 160,00
ŁÓDZKI	73	364 852,80	48	381 992,00
LUBELSKI	75	1 119 248,00	10	117 104,00
POMORSKI	109	1 040 104,00	53	452 920,00
WIELKOPOLSKI	126	1 339 936,00	44	421 720,00
ŚWIĘTOKRZYSKI	130	1 214 150,00	29	251 332,00
DOLNOŚLĄSKI	199	2 999 360,00	44	406 224,00
KUJAWSKO - POMORSKI	230	2 735 616,00	37	432 640,00
ŚLĄSKI	271	3 548 072,00	52	693 732,00

OW NFZ	2014		2015	
	Liczba	Wartość	Liczba	Wartość
MAZOWIECKI	557	6 498 908,00	93	773 968,00
MAŁOPOLSKI	895	7 504 017,67	160	1 181 028,00
<b>Suma</b>	<b>2871</b>	<b>30 513 308,47</b>	<b>681</b>	<b>6 163 696,00</b>

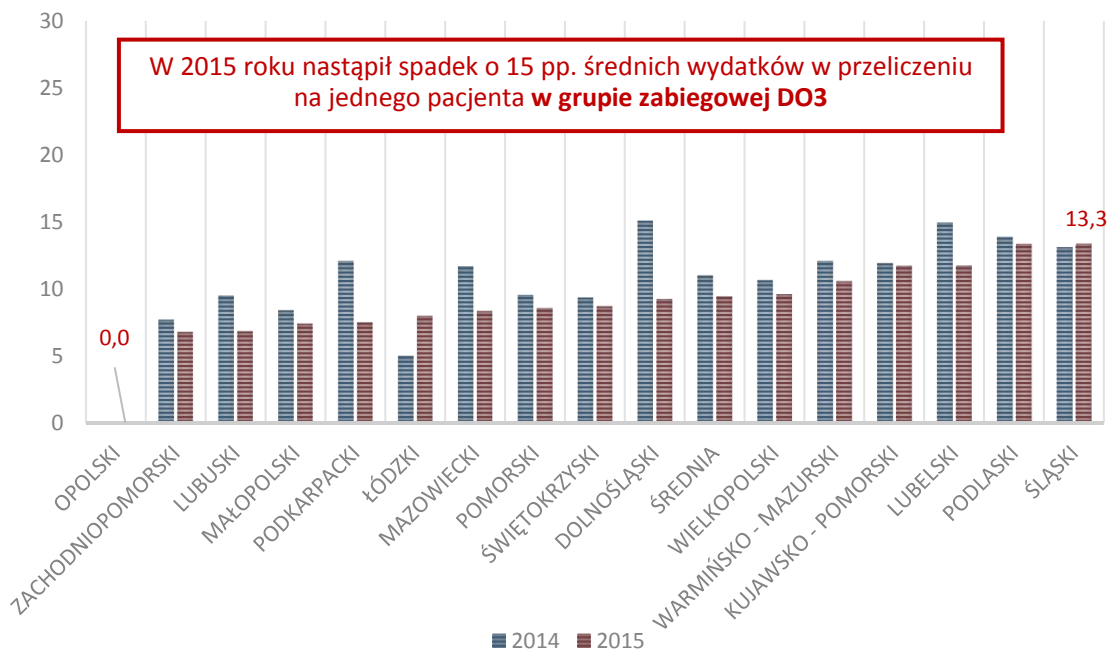
**W 2015 roku nastąpił spadek wydatków poniesionych przez NFZ na grupę zabiegową D03 o 80% najprawdopodobniej spowodowany zmianą wyceny świadczeń**

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W ramach grupy D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej) w 2014 roku sprawozdano i rozliczono świadczenia w Polsce dla 2871 pacjentów z nowotworem płuca o wartości ponad 30,5 mln zł.

W 2015 roku liczba pacjentów z nowotworem płuca, dla których sprawozdano świadczenia w ramach programu, zmniejszyła się. Wartość świadczeń także uległa zmniejszeniu wynosząc 6,1 mln zł (spadek o 80 pp.).

**Wykres 29. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w grupie D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca w poszczególnych oddziałach NFZ w 2014 i 2015 roku (w tys. zł)**

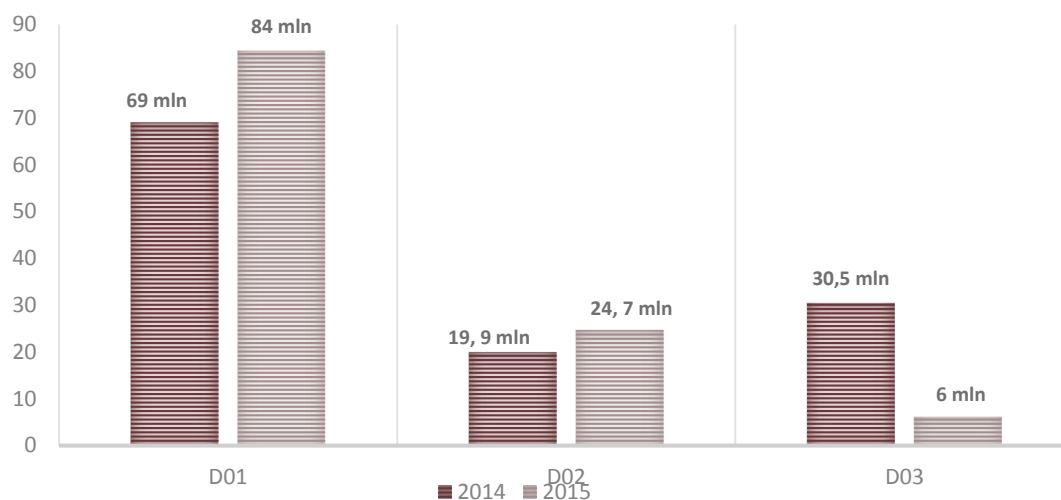


Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.





Wykres 30. Porównanie wartości świadczeń w ramach grup JGP w latach 2014-2015 (w mln złotych)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

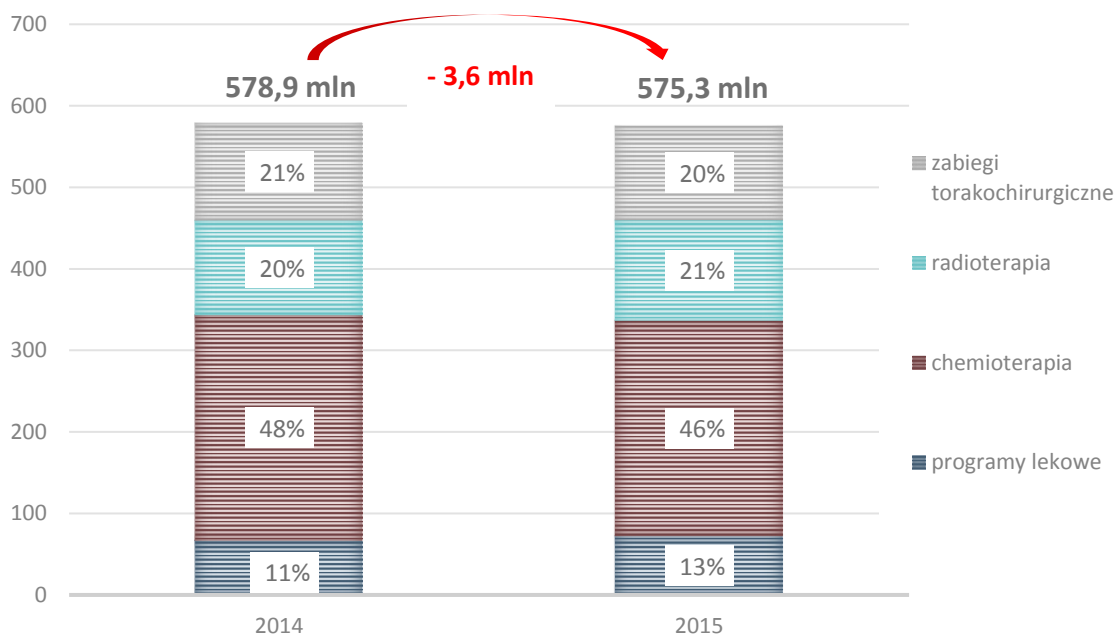
W 2015 roku możemy zaobserwować wzrost wydatków NFZ poniesionych na świadczenia w ramach grupy JGP D01 oraz D02. Największe wydatki w ramach grup JGP w latach 2014 – 2015, zostały poniesione przez NFZ w ramach grupy zabiegowej D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej). W 2015 roku nastąpił ponad 24 mln spadek finansowania, w grupie D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej), przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów leczonych w ramach tych świadczeń. Przyczyną tego typu zjawiska, może być zmiana w wycenie świadczeń przez NFZ lub kontraktowanie części zabiegów D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej) w ramach innej grupy JGP, ze względu na wyższą wartość punktową w wycenie świadczeń (tab. 16).

Tabela 12. Porównanie wartości punktowych świadczeń w wybranych grupach JGP

Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa świadczenia (w ramach hospitalizacji zwykłej)
D01 (ZŁOŻONE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ)	<b>424 pkt.</b>
D02 (KOMPLEKSOWE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ)	<b>292 pkt.</b>
D03 (DUŻE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ)	<b>137 pkt.</b>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie (79).

Wykres 31. łączna wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie leczenia raka płuca (w milionach złotych) oraz udział procentowy w całości wydatków



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

W 2014 roku ogólna wartość świadczeń (chemioterapia, programy lekowe i leki, radioterapia, zabiegi torakochirurgiczne) wyniosła **578,9 mln zł**. Wydatki poniesione na chemioterapię w 2015 roku stanowiły **ok. 46%** wszystkich wydatków NFZ w zakresie leczenia raka płuca (**spadek o 2 pp.** w stosunku do 2014 roku). Koszty poniesione na programy lekowe w obszarze leczenia NDRP, **wzrosły o 2 pp.** na przestrzeni lat 2014 – 2015. Największe wydatki ogółem odnotowano w województwach śląskim (82 mln zł), mazowieckim (79 mln zł) i wielkopolskim (55 mln), natomiast najmniejsze w województwach opolskim (7,5 mln zł), lubuskim (12 mln zł), podlaskim (15 mln zł). W 2015 roku (po wprowadzeniu pakietu onkologicznego), koszt świadczeń poniesionych przez NFZ na leczenie NDRP był niższy o **3,6 mln zł** (w stosunku do roku 2014) i wyniósł **575,3 mln zł**.

# FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ ZWIĄZANYCH Z RAKIEM PŁUCA PRZEZ ZAKŁAD UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH

Prowadzone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych badania z zakresu przyczyn niezdolności do pracy, zarówno czasowej, tj. absencji chorobowej, jak też długotrwałej, poprzez analizę orzecznictwa lekarskiego, umożliwiają badanie przyczyn chorobowych z dokładnością do jednostki chorobowej zdefiniowanej zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja dziesiąta (ICD-10).

Dane statystyczne, którymi dysponuje Zakład Ubezpieczeń Społecznych dotyczą przypadków osób ubezpieczonych, m.in. pracowników, osób prowadzących działalność gospodarczą, w tym także tych emerytów, którzy pozostają w zatrudnieniu i którzy to ubezpieczeni wystąpili o określone świadczenia z tytułu niezdolności do pracy w związku z określonymi schorzeniami. Dane te nie obejmują rolników indywidualnych i członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych.

## a) Absencja chorobowa spowodowana przez raka płuca

Z tytułu nowotworów odnotowano **371,7 tys. zaświadczeń lekarskich na łączną liczbę 7 812,6 tys. dni absencji chorobowej**, co stanowiło ok. 3% wśród wszystkich dni absencji chorobowej z powodu niezdolności do pracy (80).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) spowodował wydanie **16,9 tys. zaświadczeń lekarskich na 448,1 tys. dni absencji chorobowej**, a więc stanowiło to ok. 6% wszystkich dni absencji spowodowanych przez nowotwory.

Z perspektywy struktury płci i wieku, najwięcej zaświadczeń lekarskich z tytułu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) wydanych zostało dla **mężczyzn w wieku 60 – 64 lata** (4,06 tys. zaświadczeń) oraz **kobiet w wieku 55 – 59 lat** (1,96 tys.).

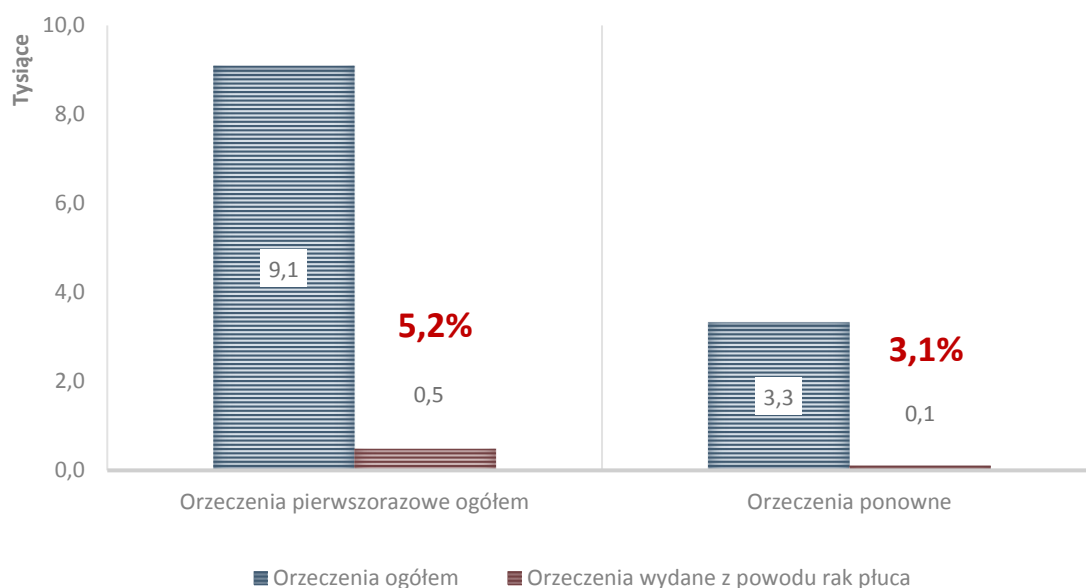
## b) Świadczenia rehabilitacyjne związane z leczeniem raka płuca

W myśl obowiązujących przepisów, orzeczenia o niezdolności do pracy wydawane przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych, stanowią podstawę do przyznania świadczeń rehabilitacyjnych z tytułu niezdolności do pracy. Orzeczenia rehabilitacyjne ze względu na tryb wydawania, podzielone zostały na dwa rodzaje: pierwszorazowe oraz ponowne.

Orzeczenie ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego jest wydawane osobom, u których dalsze leczenie lub rehabilitacja rokuje odzyskanie zdolności do pracy. Świadczenie to przysługuje przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy. Orzeczenie przyznające to świadczenie może być wydane w wyniku: badań w sprawie ustalenia uprawnień do świadczenia rehabilitacyjnego, badań dla celów rentowych lub w związku z kontrolą prawidłowości orzekania o czasowej niezdolności do pracy z powodu choroby.

Orzeczenia wydane z powodu nowotworu złośliwego płuca stanowiły **4,7%** wśród wszystkich orzeczeń obejmujących nowotwory (C00-D48). Z powodu raka płuca, najczęściej wystawiano orzeczenia pierwszorazowe, które stanowiły 5,2% wśród wszystkich orzeczeń wydanych w tym trybie. Największą liczbę orzeczeń pierwszorazowych w tej jednostce chorobowej wystawiono na okres 10 -12 miesięcy. Ponowne orzeczenia rehabilitacyjne wystawione w zakresie wszystkich nowotworów (C00-D48) w 2014 roku osiągnęły liczbę ponad 3,3 tys., z czego ok. 3,1% to orzeczenia wystawione z powodu raka płuca.

**Wykres 32. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczeń rentowo – rehabilitacyjnych wydane przez ZUS w 2014 r.**



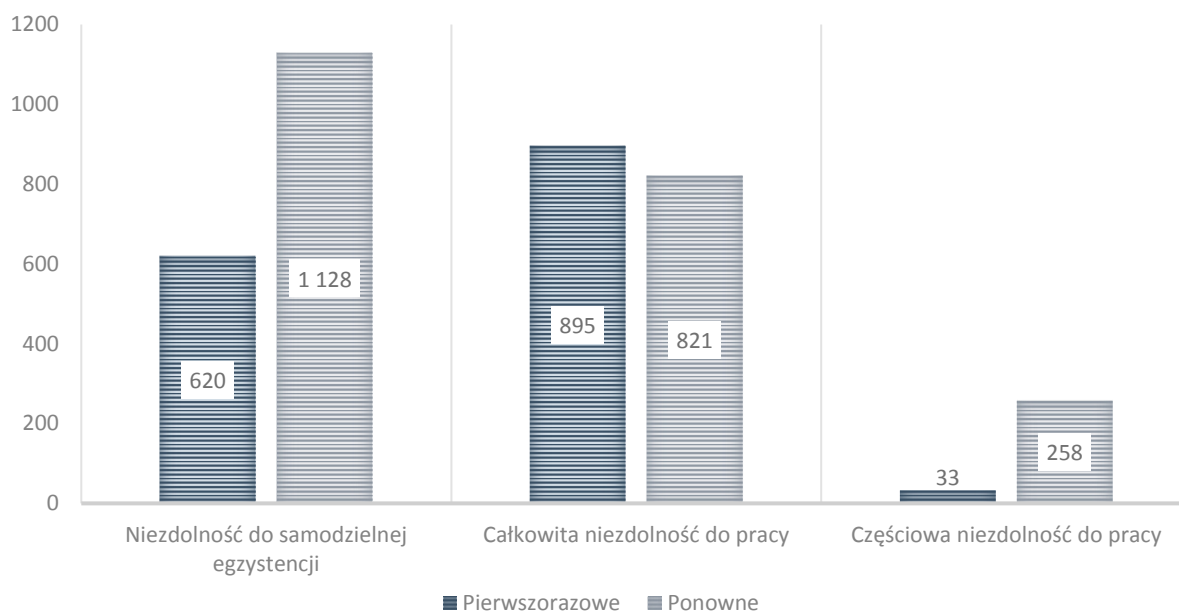
Źródło: Opracowano na podstawie danych uzyskanych z ZUS i (80).

### c) Renty z tytułu niezdolności do pracy spowodowane przez raka płuca

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, orzeczenia o niezdolności do pracy wydane przez lekarzy orzeczników ZUS stanowią podstawę do przyznania renty z tytułu niezdolności do pracy.

W 2014 roku wydano ponad **3,7 tys.** orzeczeń rentowych ustalających niezdolność do pracy z powodu nowotworu płuca. Większość z nich to orzeczenia wystawiane ponownie (2207). W przypadku orzeczeń ponownych lekarze najczęściej orzekali u pacjentów niezdolność do samodzielnej egzystencji (1128), całkowitą niezdolność do pracy stwierdzono u 821 osób.

**Wykres 33. Orzeczenia rentowe pierwszorazowe i ponowne z powodu jednostki chorobowej (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) z uwzględnieniem niezdolności do pracy**



Źródło: Opracowano na podstawie danych uzyskanych z ZUS i (80).

#### d) Wydatki ZUS

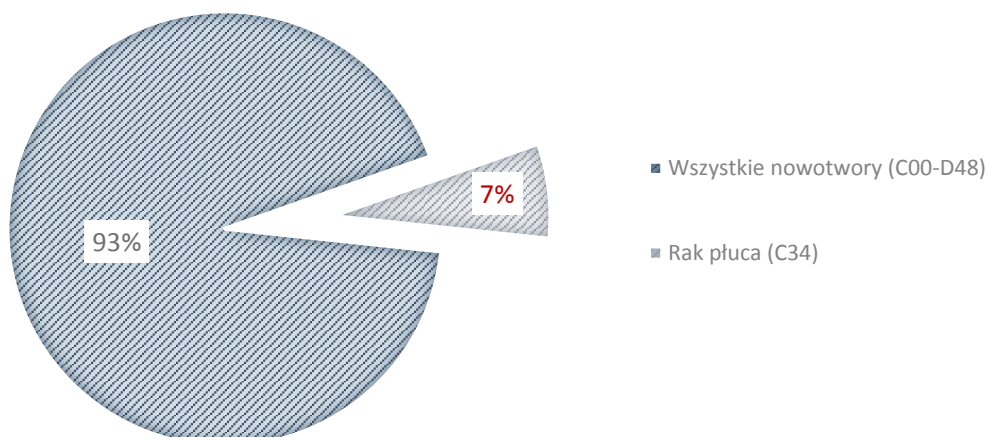
Wysoka zachorowalność na raka płuca w Polsce, generuje także wysokie koszty socjalne, wynikające z konieczności finansowania rent oraz innych świadczeń wypłacanych z tytułu niezdolności do pracy.

Wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy w 2014 roku w ramach wszystkich nowotworów (C00-D48) wyniosły ok. 1 mld 545 mln zł.

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

Porównując te dane z danymi dotyczącymi raka piersi, który w 2012 roku wygenerował 5% ogółu wydatków z tytułu niezdolności do pracy, możemy stwierdzić, iż rak płuca staje się jednym z najbardziej kosztochłonnych nowotworów.

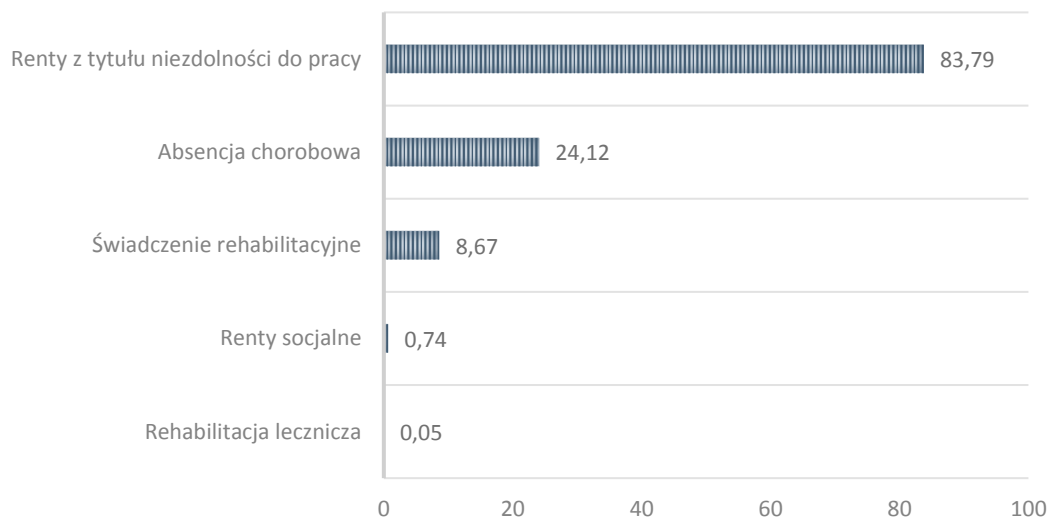
**Wykres 34. Udział wydatków ZUS poniesionych na świadczenia związane jednostką chorobową (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca)**



Źródło: Opracowano na podstawie danych uzyskanych z ZUS i (80).

Największe koszty świadczeń z powodu raka płuca, zostały poniesione w zakresie rent z tytułu niezdolności do pracy (ponad 83 mln zł). Wydatki w zakresie absencji osiągnęły ponad 24 mln złotych.

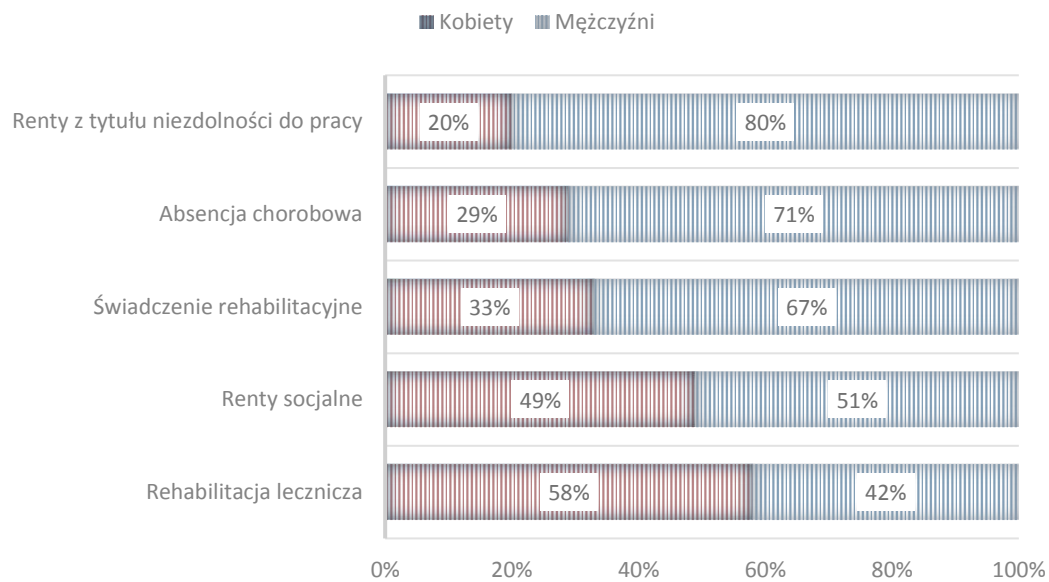
**Wykres 35. Struktura wydatków ZUS w 2014 r. na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną jednostką chorobową (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (mln pln)**



Źródło: Opracowano na podstawie danych uzyskanych z ZUS i (80).

Analizę rozkładu kosztów ponoszonych przez ZUS z tytułu niezdolności do pracy w zależności od płci pacjentów oraz koszty poniesione przez ZUS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 36. Procentowy udział kosztów z tytułu niezdolności do pracy z powodu jednostki chorobowej (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) w podziale na płeć



Źródło: Opracowano na podstawie danych otrzymanych w odpowiedzi na zapytanie do ZUS (80).

Analiza danych epidemiologicznych wskazuje, że wydatki ponoszone przez ZUS na finansowanie świadczeń z zakresu niezdolności do pracy obecnie generowane są głównie przez mężczyzn.

Biorąc jednak pod uwagę perspektywę wzrostu zachorowań na raka płuca u kobiet, koszty z tytułu niezdolności do pracy w przypadku kobiet będą coraz wyższe.



## KOMENTARZ RECENZENTA

### Osiągnięcia i niepowodzenia w przeciwdziałaniu zagrożeniom związanym z rakiem płuca w Polsce

Rak płuca stanowi pierwszą przyczynę zgonów nowotworowych w Polsce. W ostatnich latach występuje niepokojący wzrost zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca wśród kobiet, co jest związane przede wszystkim z rosnącym udziałem kobiet palących papierosy. Jednocześnie, znaczne ograniczenie częstości palenia papierosów wśród mężczyzn spowodowało zmniejszenie zachorowalności i umieralności w tej grupie. Pozytywne znaczenie ma zwiększenie do 13,4% wskaźnika 5-letnich przeżyć u chorych na raka płuca z rozpoznaniem ustalonym w latach 2005-2009 wobec 11,5% osób, u których nowotwór płuca stwierdzono w poprzednim 5-leciu.

Szczególne znaczenie ma profilaktyka (zmniejszenie narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego) oraz działania umożliwiające szybkie wykrycie nowotworu. Wczesne wykrywanie raka płuca jest możliwe dzięki programom wykorzystującym badanie niskodawkowaną tomografią komputerową klatki piersiowej, które prowadzone jest w kilku regionach kraju. Istotne jest wiarygodne określenie pierwotnego zaawansowania i ustalenie precyzyjnego rozpoznania patomorfologicznego raka płuca oraz natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. W Polsce znaczącym osiągnięciem w diagnostyce raka płuca jest poprawa efektywności określania zaawansowania klinicznego raka płuca, która jest związana z coraz większymi możliwościami w zakresie wideotorakoskopii i endoskopii wewnątrzoskrzelowej i wewnątrzprzełykowej oraz badania pozytonowej tomografii emisyjnej.

Lepsze wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca warunkuje efektywność systemu onkologicznej diagnostyki molekularnej. W Polsce, dostęp do świadczeń z jej zakresu jest ograniczony, ze względu na brak odpowiedniej liczby wykwalifikowanych laboratoriów oraz bariery w sposobie finansowania wykonywanych badań. Wśród chorych z mutacją w genie *EGFR*, którzy powinni być leczeni za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, obserwujemy również nadmierne wykorzystywanie chemioterapii, co jest konsekwencją niewydolnego systemu diagnostyki molekularnej.

Zakres możliwości stosowania leczenia ukierunkowanego na cele molekularne zwiększa się. Nową metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca jest immunoterapia. Wartość immunoterapii została potwierdzona w ramach leczenia drugiej linii chorych



na zaawansowane raki gruczołowe i płaskonabłonkowe, a dodatkowe korzyści są związane z mniejszą – niż podczas chemioterapii – częstością działań niepożądanych. Immunoterapia może być alternatywą chemioterapii u chorych bez mutacji w genie *EGFR*, którzy powinni otrzymywać inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR.

Podstawową metodą leczenia raka płuca w Polsce jest leczenie chirurgiczne. Zabiegi resekcji mięszu płucnego wykonywane są niestety u niespełna 20% pacjentów, co jest związane ze stopniem zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania. Jednak w ostatnich latach odsetek radykalnych resekcji mięszu płucnego przestaje spadać, co świadczyć może o postępie w procesie diagnostyki. Zbyt niska częstość wykorzystania radioterapii stereotaktycznej u chorych z rozpoznaniem raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania przekłada się również na ograniczenie możliwości doszczętnego leczenia, ponieważ wspomniana metoda jest radykalnym postępowaniem u znacznej liczby chorych niekwalifikujących się do resekcji mięszu płucnego z uwagi na choroby współwystępujące. Z kolei, chorzy z rakiem płuca w stadium miejscowego zaawansowania są zbyt rzadko poddawani radykalnej radioterapii lub chemio-radioterapii.

Organizacja opieki onkologicznej w Polsce od dawna wymaga wdrożenia nowych rozwiązań, które poprawią przebieg diagnostyki i leczenia. Podstawowym problemem w raku płuca jest nadmiernie długi czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia, co w znacznym stopniu jest konsekwencją opóźnień w uzyskaniu wyników badań patomorfologicznych (sytuacja dotyczy wielu ośrodków). Czas do rozpoczęcia radioterapii (przede wszystkim o założeniu uzupełniającym lub radykalnym) również jest znacznie dłuższy niż oczekiwany. Zjawisko to jest skutkiem niedostatecznej liczby ośrodków posiadających pełne możliwości postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

prof. dr hab. med.  
Maciej Krzakowski



## ZASTOSOWANE SKRÓTY

- ALK** – z ang. *anaplastic lymphoma kinase*; kinaza chłoniaka anaplastycznego
- AOTMiT** - Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji
- BMI** - z ang. *Body-Mass Index*, wskaźnik masy ciała
- CTCs** - z ang. *circulating tumour cells*; krążące komórki nowotworowe
- ctDNA** - z ang. *cell-free circulating tumour DNA*; bezkomórkowe krążące DNA nowotworowe
- CTL** - z ang. *cytotoxic T lymphocytes*; lifocyty T cytotoksyczne
- DiLO (karta)** - Karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego
- DRP** - drobnokomórkowy rak płuca
- EAM** – z ang. *Early Access to Medicine*
- EFPIA** - z ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*
- EGFR** - z ang. *epidermal growth factor receptor*; czynnik wzrostu wytwarzany przez komórki nabłonkowe
- FWR** - Fundusz Walki z Rakiem
- HRCT** - z ang. *high - resolution computed tomography*; tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
- HTA** - z ang. *health technology assessment*; ocena technologii medycznych
- KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów
- MHRA** – z ang. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
- MRI** - z ang. *magnetic resonance imaging*; rezonans magnetyczny
- MZ** - Ministerstwo Zdrowia
- NDRP** - niedrobnokomórkowy rak płuca
- NHS** - z ang. *National Health Services*; nazwa systemu służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
- NPZChN** - Narodowy Programy Zwalczania Chorób Nowotworowych
- NSCLC** - z ang. *non-small-cell lung carcinoma*; niedrobnokomórkowy rak płuca
- OS** - z ang. *overall survival*; całkowity czas przeżycia
- PET** - z ang. *positron emission tomography*; pozytonowa tomografia emisyjna
- PET-CT** - z ang. *positron emission tomography with computed tomography*; pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem tomografu komputerowego
- SCLC** - z ang. *small-cell lung carcinoma*; drobnokomórkowy rak płuca
- TKI** - z ang. *tyrosine kinase inhibitors*; inhibitor kinazy tyrozynowej
- URLPWiPB** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów biobójczych
- VATS** - z ang. *video - assisted thoracoscopic surgery*; chirurgia wideotorakoskopowa

# SPIS WYKRESÓW I TABEL

## Wykresy

Wykres 1. Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku wśród kobiet i mężczyzn ogółem .....	14
Wykres 2. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w 2013 roku wśród kobiet i mężczyzn .....	15
Wykres 3. Liczba zachorowań oraz wskaźnik surowy* zachorowalności na raka płuca u mężczyzn w Polsce w latach 2003-2013 .....	15
Wykres 4. Zachorowalność na raka płuca wśród mężczyzn w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w latach 2003-2013 .....	16
Wykres 5. Liczba zachorowań oraz wskaźnik surowy* zachorowalności na raka płuca wśród kobiet w Polsce w latach 2003-2013 .....	16
Wykres 6. Zachorowalność na raka płuca wśród kobiet w 5-letnich grupach wiekowych w Polsce w latach 2003-2013 .....	17
Wykres 7. Struktura zgonów na nowotwory złośliwe w 2013 roku w Polsce wśród kobiet i mężczyzn .....	18
Wykres 8. Liczba zgonów oraz wskaźnik surowy umieralności z powodu raka płuca wśród kobiet w Polsce w latach 2003-2013 .....	18
Wykres 9. Struktura umieralności z powodu chorób nowotworowych wśród kobiet w Polsce w 2013 roku w grupach wiekowych .....	19
Wykres 10. Liczba zgonów oraz wskaźnik surowy umieralności na raka płuca w Polsce wśród mężczyzn w latach 2003-2013 (tys.).....	19
Wykres 11. Struktura umieralności z powodu chorób nowotworowych wśród mężczyzn w Polsce w grupach wiekowych.....	20
Wykres 12. Liczba zarejestrowanych zachorowań i zgonów wśród mężczyzn z powodu raka płuca w latach 2005-2013 (w tys.) .....	20
Wykres 13. Liczba zarejestrowanych zachorowań i zgonów kobiet z powodu raka płuca w latach 2005-2013 (w tys.).....	21
Wykres 14. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych.....	21
Wykres 15. Standaryzowany wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1995-2009.....	22
Wykres 16. Względne przeżycia pierwszo-roczne kobiet i mężczyzn chorych na raka płuca, a średnia w Europie .....	23

Wykres 17. Względne przeżycia mężczyzn i kobiet 5-letnie na raka płuca w wybranych krajach UE w latach 2005-2009 .....	23
Wykres 18. Prognoza umieralności na nowotwory złośliwe płuca wśród kobiet i mężczyzn w grupie wiekowej 35-69 w Polsce do 2025 r. (liczba bezwzględna zgonów w tys.) .....	24
Wykres 19. Prognoza umieralności na nowotwory złośliwe płuca wśród kobiet i mężczyzn w grupie wiekowej 70+ w Polsce do 2025 r. (liczba bezwzględna zgonów w tys.) .....	25
Wykres 20. Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu płuca wg województw w 2012 r. ....	26
Wykres 21. Porównanie średniego czasu oczekiwania na gwarantowane świadczenia zdrowotne w poszczególnych dziedzinach onkologicznych, pacjenci BEZ karty DiLO vs pacjenci z kartą DiLO w tygodniach - styczeń 2016 .....	42
Wykres 22. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w poszczególnych oddziałach NFZ (w tys. złotych) 50	
Wykres 23. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w zakresie programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu" w poszczególnych oddziałach NFZ w 2015 r. (w tys. zł).....	51
Wykres 24. Wydatki NFZ na programy lekowe leczenia NDRP oraz całkowite wydatki na programy lekowe w 2015 r. (mln pln) .....	52
Wykres 25. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta z rakiem płuca w zakresie chemioterapii w poszczególnych oddziałach NFZ (w tys. złotych) .....	54
Wykres 26. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w zakresie radioterapii w poszczególnych oddziałach NFZ w latach 2014 i 2015 (w tys. złotych) .....	56
Wykres 27. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w grupie D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płuca w poszczególnych oddziałach NFZ w 2014 i 2015 roku (w tys. złotych) .....	57
Wykres 28. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w grupie D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca w poszczególnych oddziałach NFZ w 2014 i 2015 roku (w tys. zł) .....	59
Wykres 29. Średnia wartość kosztów leczenia jednego pacjenta w grupie D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca w poszczególnych oddziałach NFZ w 2014 i 2015 roku (w tys. zł) .....	60
Wykres 30. Porównanie wartości świadczeń w ramach grup JGP w latach 2014-2015 (w mln złotych) .....	61
Wykres 31. Łączna wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie leczenia raka płuca (w milionach złotych) oraz udział procentowy w całości wydatków .....	62
Wykres 32. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczeń rentowo – rehabilitacyjnych wydane przez ZUS w 2014 r. ....	64
Wykres 33. Orzeczenia rentowe pierwszorazowe i ponowne z powodu jednostki chorobowej (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) z uwzględnieniem niezdolności do pracy .....	65

Wykres 34. Udział wydatków ZUS poniesionych na świadczenia związane jednostką chorobową (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) .....	66
Wykres 35. Struktura wydatków ZUS w 2014 r. na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną jednostką chorobową (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (mln pln) .....	66
Wykres 36. Procentowy udział kosztów z tytułu niezdolności do pracy z powodu jednostki chorobowej (C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) w podziale na płeć .....	67

## Tabele

Tabela 1. Częstotliwość zmian genetycznych w etiologii niedrobnokomórkowego raka płuca NDRP .....	8
Tabela 2. Wybrane terapie w trakcie badań klinicznych III fazy dotyczyć terapii NDRP .....	36
Tabela 3. Zestawienie rekomendacji prezesa AOTMiT dla leków ocenionych w leczeniu NDRP .....	39
Tabela 4. Sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania .....	46
Tabela 5. Liczba pacjentów objęta leczeniem oraz wartość świadczeń rozliczonych i sfinansowanych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” .....	49
Tabela 6. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w 2015 r. w zakresie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C34.0)” .....	51
Tabela 7. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez oddziały wojewódzkie NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie chemioterapii .....	53
Tabela 8. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w zakresie radioterapii.....	54
Tabela 9. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w 2014 i 2015 roku w grupie D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płuca.....	57
Tabela 10. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w grupie D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca .....	58
Tabela 11. Liczba pacjentów objęta leczeniem i wartość świadczeń rozliczonych przez NFZ w latach 2014 i 2015 w grupie D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej) wśród pacjentów z rakiem płuca .....	59
Tabela 12. Porównanie wartości punktowych świadczeń w wybranych grupach JGP .....	61

## BIBLIOGRAFIA

1. **World Health Organization.** *Global Status Report on noncommunicable diseases.* Geneva: WHO, 2014.
2. **GLOBOCAN 2012.** Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=lung](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung). [Online] [Zacytowano: 20 kwietnia 2016 r.]
3. **Wojciechowska U. i Didkowska J.** Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. <http://onkologia.org.pl/raporty/>. [Online] [Zacytowano: 17 grudnia 2015 r.]
4. **Polska Grupa Raka Płuca.** Obraz Raka płuca w Polsce, 12 marca 2015. [http://www.polgrp.org.pl/1653/obraz\\_raka\\_pluca\\_w\\_polsce](http://www.polgrp.org.pl/1653/obraz_raka_pluca_w_polsce). [Online] [Zacytowano: 20 grudnia 2015 r.]
5. **Adler J.** *Primary malignant growth of the lung and bronchi.* New York: Longmans, 1912: 68-73.
6. **Krzakowski M., Jassem J. i inni.** *Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia.* Gdańsk: VM Media, Aktualizacja na dzień 7 listopada 2014 r.
7. **Lung Cancer Alliance Polska.** Niedrobnokomórkowy rak płuca. [https://rakpluca.edu.pl/informacje\\_o\\_chorobie/co\\_to\\_jest\\_rak\\_pluca/typy\\_raka\\_pluca](https://rakpluca.edu.pl/informacje_o_chorobie/co_to_jest_rak_pluca/typy_raka_pluca). [Online] [Zacytowano: 21 grudnia 2015 r.]
8. **Krajowy Rejestr Nowotworów.** Baza wiedzy - Płuco i opłucna. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/>. [Online] Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. [Zacytowano: 20 grudnia 2015 r.]
9. **Wygrać z rakiem.** Niedrobnokomórkowy rak płuca. <http://www.wygraczrakiem.com/leczenie-raka/niedrobnokomrkowy-rak-puca>. [Online] [Zacytowano: 27 grudnia 2015 r.]
10. **Krawczyk, P.; Ramlau, R.; i inni.** *Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce.* Warszawa: Fundacja Wygrajmy Zdrowie, 2015.
11. **Płużański A.** *IX Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca: Rak płuca.* Warszawa: Polska Grupa Raka Płuca, listopad 2015.

12. **Marek K., Pałczyński C. i Górski J.** *Choroby wewnętrzne*. [red.] Szczeklik A. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2005, Tom I: 633-640.
13. **Termedia.** Jak poprawić wyniki leczenia raka płuca w Polsce? Tylko przez screening TK, 23 marca 2016. <http://www.termedia.pl/pulmonologia/Jak-poprawic-wyniki-leczenia-raka-pluca-w-Polsce-Tylko-przez-screening-TK,21351.html?sectionId=3>. [Online] [Zacytowano: 20 kwietnia 2016 r.]
14. **Kozielski, J.** Rak płuca - aktualne problemy, 2001. <http://zdrowie.med.pl/czytelnia/001.html>. [Online] [Zacytowano: 25 października 2016.]
15. **Ministerstwo Zdrowia.** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii. [http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ\\_onkologia\\_Polska.pdf](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf). [Online] [Zacytowano: 30 września 2016 r.]
16. **Domagała - Kulawik J., Osińska, I.** Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w raku płuca nowy cel terapii. *Via Medica*. 2014, 82: 286-299.
17. **Krawczyk P., Chrostowska J., Jassem, J. i Krzakowski M.** *Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie*. Warszawa: PTO, 2014: 2-9.
18. **Bettegowda C., Sausen, M., Leary, RJ., i inni.** Detection of circulating tumor DNA in early and late stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014, 224: 24.
19. **Ilie M. i inni.** Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014, 9: e111597.
20. **EUROCORE-5.** <https://w3.iss.it/site/EU5Results/>. [Online] [Zacytowano: 20 grudnia 2015 r.]
21. **Didkowska J. i Wojciechowska U.** *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku*. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, 2015.
22. **Allemani C. i inni.** Global surveillance of cancer survival 1995–2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2014, 14: 977-1010.
23. **Didkowska J., Wojciechowska U. i Zatoński W.** *Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w 2025 roku*. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, 2009: 35-39.

24. **Knetki-Wróblewska M., Płużański A. i Krzakowski M.** Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2014, 4: 184-191.

25. **EY.** *Innowacyjne terapie onkologiczne*. Warszawa: EY, 2015.

26. **Krawczyk P. i Wojas-Krawczyk K.** Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2015, 2: 76-78.

27. **Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef.**  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf). [Online] [Zacytowano: 19 października 2016.]

28. **Novello, S.; Barlesi, R.; i inni.** Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016, 5: 1-27.

29. **Blackhall, F; Cappuzzo, F.** Crizotinib: from discovery to accelerated development to front-line treatment. *Annals of Oncology*. 2016, 27: 35-41.

30. **European Medicines Agency (EMA).** European public assessment reports (EPAR). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Online] [Zacytowano: 20 września 2016.]

31. —. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)** Draft agenda for the meeting on 30 August - 02 September 2016.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2016/08/WC500212220.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2016/08/WC500212220.pdf). [Online] [Zacytowano: 29 września 2016.]

32. **National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).** NCCN Guidelines for Patients. Lung Cancer - Non Small Cell Lung Cancer Ver 1.2016. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung-nscl/index.html>. [Online] [Zacytowano: 10 października 2016.]

33. **National Cancer Institute at the National Institutes of Health.** Drugs Approved for Lung Cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/lung#1>. [Online] [Zacytowano: 3 października 2016.]

34. **Zwrotnik Raka.** <http://www.zwrotnikraka.pl/immunoonkologia-niwolumab-leczenie-czerniakaraka-pluc/>. [Online] [Zacytowano: 27 grudnia 2015 r.]



**35. Wysocki, P.** *Immunoonkologia*. Gdańsk: Viamedica, 2016: 1-69.

**36. Weil, C.;** [Bristol Myers Squibb]. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Regulatory – Industry perspective. challenges for the approval of anti-cancer. immunotherapeutic drugs. Prezentowane na spotkaniu EMA-CDFF, luty 2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2016/04/WC500204583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2016/04/WC500204583.pdf). [Online] [Zacytowano: 20 październik 2016.]

**37. PAP. Eksperci:** Immunoterapia najbardziej obiecująca w leczeniu nowotworów. <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,405351,eksperci-immunoterapia-najbardziej-obiecujaca-w-leczeniu-nowotworow.html>. [Online] [Zacytowano: 29 wrzesień 2016.]

**38. Borhaei, H.; Brahmer, JH.; i inni.** Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016, 34: 9025.

**39. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo.**  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf). [Online] [Zacytowano: 19 października 2016.]

**40. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda.**  
[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). [Online] [Zacytowano: 19 października 2016.]

**41. Jassem J. i inni.** Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10, 1: 1-15.

**42. [Abemaciclib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152631?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=119>. [Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]

**43. [Afatynib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02438722?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=57>. [Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]

- 44. [Alectinib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02838420?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=63>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 45. [Apatynib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824458?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=75>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 46. [ASP8273]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02588261?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=28>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 47. [Atezolizumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=29>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 48. [Awelumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576574?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=61>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 49. [Brigatinib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=39>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 50. [Ensartinib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02767804?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=8>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 51. [Famitinib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766140?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=102>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 52. [Fruquintinib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02691299?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=17>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 53. [MEDI4736]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=14>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]

- 54. [Niwolumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864251?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=13>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 55. [Ipilimumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02869789?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=152>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 56. [OSE2101]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02654587?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=18>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 57. [Osimertinib]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02474355?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=27>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 58. [Pembrolizumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02504372?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=23>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 59. [Ramucirumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02411448?term=NSCLC&recr=Open&phase=2&rank=58>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 60. [Tremelimumab]** Baza badań klinicznych Clinical Trials.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542293?term=tremelimumab+AND+lung&phase=2&rank=1>.  
[Online] [Zacytowano: 14 październik 2016.]
- 61. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz.U. 2015, poz. 345 z późn. zm.).**
- 62. Mikułowska M., Kiełczewski, T., Majda, M., Jarosz, A., Cudny M. Terminy w programach lekowych.** Warszawa: Sequence HC Partners, 2015.
- 63. Bryndał D. i Kraszewski A. Refundacja Leków w Polsce.** Warszawa: Kancelaria Prawna Gessel, 2014.
- 64. Brasted Ch., i inni. EU Pricing & Reimbursement. Pricing & reimbursement schemes in major European countries.** London: Hogan Lovells, 2014: 2-15.

**65. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.** *Patients W.A.I.T Indicator.* 2011: 2-6.

**66. Bogusławski S. i inni.** *Wpływ ustawy o refundacji leków na dostęp pacjenta do farmakoterapii, budżet NFZ oraz branżę farmaceutyczną. budżet NFZ oraz branżę farmaceutyczną. Ocena skutków regulacji.* Warszawa: INFARMA, 2014: 30-38.

**67. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.** BIP Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Zlecenia Ministra Zdrowia 2012-2016. <http://bipold.aotm.gov.pl>. [Online] [Zacytowano: 29 wrzesień 2016.]

**68. Polskie Towarzystwo Onkologiczne.** [https://pto.med.pl/aktualnosci/aktualnosci/analiza\\_kondycji\\_polskiej\\_onkologii\\_z\\_punktu\\_widzenia\\_lekarzy\\_specjalistow](https://pto.med.pl/aktualnosci/aktualnosci/analiza_kondycji_polskiej_onkologii_z_punktu_widzenia_lekarzy_specjalistow). [Online] [Zacytowano: 10 lutego 2016 r.]

**69. Fundacja Watch Health Care.** *Onkobaryometr Fundacji Watch Health Care nr 6/1/02/2016.* Kraków: Korektor Zdrowia, 2016: 52.

**70. —. Fundusz Walki z Rakiem - Propozycje rozwiązań systemowych.** Kraków: Korektor Zdrowia, 2015: 16-60.

**71. Gazeta Lekarska.** <http://www.gazetalekarska.pl/?p=15065>. [Online] [Zacytowano: 20 grudnia 2015 r.]

**72. Krawczyk P.** *Finansowanie diagnostyki molekularnej w programach lekowych w Polsce - problemy i możliwe rozwiązania.* Lublin: Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 2014.

**73. Kalbarczyk W. i Brzozowski S.** *Stan dostępności do leczniczych świadczeń onkologicznych w Polsce - analiza i rekomendacje.* Warszawa: Polskie Towarzystwo Onkologiczne, 2015: 5-8.

**74. Rosenblatt E. i inni.** Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *The Lancet.* 2013, 14: 79-86.

**75. NFZ.** <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01>. [Online] [Zacytowano: 15 stycznia 2016 r.]

**76. Gryglewicz J. i inni.** *Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 roku.* Warszawa: Uczelnia Łazarskiego, 2013: 7-9.

**77. Krzakowski M. i inni.** Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych - propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015, 1: 9-15.

**78. Słomska E., Wrona W. i Niewada M.** Raport HealthQuest Consulting: Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. 2016: 28-29.

**79. Jednorodne Grupy Pacjentów.** <http://jgp.uhc.com.pl/doc/40.5/jgp/index.html>. [Online] [Zacytowano: 15 kwietnia 2016 r.]

**80. Zakład Ubezpieczeń Społecznych.** *Absencja chorobowa w 2014 roku.* Warszawa: Departament Statystyki i Prognoz Aktuarnych ZUS, 2015.

