

Rafał Dziadziuszko¹, Rafał Zysk²¹Klinika Onkologii i Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku²Uczelnia Łazarskiego w Warszawie, Kancelaria doradcza Health Economics Consulting w Warszawie

Rak płuca — korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce

Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Dziadziuszko R, Zysk R. Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 189–198.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Rafał Zysk

Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

Kancelaria doradcza Health Economics

Consulting w Warszawie

e-mail: rafal_zysk@tlen.pl

STRESZCZENIE

W Polsce w 2012 roku zarejestrowano około 153 tys. nowych zachorowań i stwierdzono prawie 95 tys. zgonów z powodu nowotworów. W 2012 roku nastąpił przyrost zachorowań na nowotwory, natomiast liczba zgonów ponownie zmniejszyła się w stosunku do poprzedniego roku. Szacuje się, że w Polsce w 2012 roku ponad 364 tys. osób żyło z rozpoznaniem nowotworu ustalonym w ciągu poprzedzających 5 lat. Najczęstszym nowotworem w Polsce pod względem umieralności i największym wyzwaniem społecznym jest rak płuca. W populacji kobiet zarówno zachorowalność, jak i umieralność na ten nowotwór wzrasta, podczas gdy obydwa te wskaźniki systematycznie maleją u mężczyzn. Najczęstszym nowotworem złośliwym płuca jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który stanowi ponad 80% rozpoznań histologicznych.

Rak płuca charakteryzuje się niekorzystnymi wskaźnikami przeżyć 5-letnich (w Polsce ok. 14%) i stosunkowo niewielkim postępowaniem w zakresie wyników leczenia od kilkadziesiąt lat. W ostatnim okresie dokładniej poznano genetyczne uwarunkowania powstawania i progresji tego nowotworu, dzięki czemu możliwe stało się wdrożenie nowych terapii, w szczególności leków ukierunkowanych molekularnie. Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach randomizowanych prób klinicznych II i III fazy oraz analiz retrospektywnych wskazują na poprawę rezultatów leczenia w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, wskaźnika odpowiedzi objektywnych oraz jakości życia w grupach chorych z określonymi zaburzeniami genetycznymi w komórkach nowotworu. Upowszechnienie leczenia inhibitorami EGFR w pierwszej lub drugiej linii terapii chorych na zaawansowanego raka płuca pozwala na względne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z mutacją w genie *EGFR* o 66% w porównaniu z otrzymującymi standardową chemioterapię. Natomiast precyzyjny dobór osób do leczenia celowanego inhibitorami ALK w drugiej linii terapii chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* pozwala na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego do około 30 miesięcy, co stanowi nieosiągalny dotąd wynik w tej grupie pacjentów. Obecnie finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia programy lekowe nie zapewniają dostępności chorych do leczenia inhibitorami ALK, które w świetle obowiązujących przepisów muszą spełnić restrykcyjne wymogi farmakoekonomiczne. Rosnąca rola analiz ekonomicznych w procesie aktualizacji i wdrażania onkologicznych programów lekowych ma w Polsce istotny wpływ na dostępność chorych do nowych opcji leczenia. Wydaje się zatem, iż fundamentalne znaczenie ma weryfikacja aktualności ich wyników i właściwa interpretacja wskaźników szacowanych na podstawie modeli matematycznych.

Słowa kluczowe: rak płuca, epidemiologia, leczenie ukierunkowane molekularnie, inhibitory ALK, dostępność do leczenia celowanego, koszty leczenia nowotworów, obciążenie ekonomiczne, efektywność kosztowa, Narodowy Fundusz Zdrowia

ABSTRACT

In 2012, approximately 153 thousand of new cancer cases and almost 95 thousand cancer-related deaths were recorded in Poland. Despite an increase in new cancer cases, the number of deaths decreased as compared to the previous year. It is estimated that in Poland in 2012 more than 364 thousand people were alive with cancer diagnosed during last 5 years. Lung cancer remains the leading cause of mortality and the greatest social challenge among all malignancies. In the female population, both morbidity and mortality from lung cancer are increasing, while both of these indicators are steadily decreasing among men. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most commonly diagnosed group of lung cancers, accounting for more than 80% of histological diagnoses.

Lung cancer is characterized by unfavorable five-year survival rates (in Poland approximately 14%) and relatively little therapeutic progress for decades. Growing number of genetic determinants of the development and progression of lung cancer have been identified recently with impact on new therapies, in particular molecularly targeted agents. In recent years, results of randomized phase II and phase III clinical trials and retrospective analyses indicate significant improvements in outcomes of overall survival, progression free survival, objective response rate, quality of life in the groups of patients with certain genetic abnormalities in tumor cells. Wide availability of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor treatment in the first or second line treatment of patients with advanced lung cancer allows for prolonged progression-free survival of patients with mutations in the *EGFR* gene by 66% compared to those receiving standard chemotherapy. However, precise selection of patients for ALK inhibitor in second-line therapy of advanced NSCLC patients with ALK gene rearrangement allows for prolongation of median overall survival to approx. 30 months, which has never been obtained in this group of patients. The drug programs currently funded by the National Health Fund do not cover ALK inhibitors, that have to meet challenging pharmacoeconomic requirements. The growing role of economic analyses in the process of updating and implementation of oncological drug programs in Poland has a crucial impact on the availability of new treatment options for patients. It seems, therefore that verification of the updated results and correct interpretation of pharmacoeconomic data is of greatest importance.

Key words: lung cancer, epidemiology, molecularly targeted therapy, ALK inhibitors, healthcare reimbursement, access to targeted therapies, cancer treatment costs, economic burden of cancer, cost effectiveness, National Health Fund

Wprowadzenie

W interpretacji wyników badań nad nowymi metodami leczenia przeciwnowotworowego bierze się obecnie pod uwagę przede wszystkim ocenę jakości życia i wskaźniki czasu przeżycia chorych. Złożoność oceny i mnogość metod analiz oraz zmieniające się wymagania w zakresie projektowania badań klinicznych często utrudniają przeprowadzenie prostego porównania wyników z dotychczas stosowanym standardem postępowania. W sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących właściwe metody leczenia podjęcie jednoznacznych decyzji dotyczących dostępności do nowych opcji terapeutycznych jest szczególnie trudne. Pogłębiający się dysonans między postępem medycyny a możliwościami finansowymi płatnika publicznego spowodował zaostrzenie kryteriów administracyjnych do oceny technologii medycznych i procesu ustalania ceny, po której nowa technologia mogłaby być refundowana. Szereg badań prowadzonych jest w wąskich grupach chorych z określonym zaburzeniem molekularnym w nowotworze i pomimo międzynarodowego charakteru tych badań często trudno uzyskać dane o wysokiej mocy statystycznej. Jednocześnie rośnie oczekiwanie chorych na realną dostępność do nowych metod leczenia, co ma szczególne znaczenie w przypadku raka płuca oraz nowotworów układu krwiotwórczego.

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym — rocznie na świecie choruje około

1,6 miliona osób. Równocześnie stanowi on główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn i kobiet (łącznie ok. 1,4 miliona rocznie). W ponad 80% przypadków rozpoznawany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Stadium uogólnione choroby stwierdza się w momencie rozpoznania u prawie połowy chorych. Mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi obecnie 8–12 miesięcy. U części chorych możliwe jest zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie, co skutkuje znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego oraz jakości życia [1].

W ostatnich latach poznano bliżej znaczenie niektórych zaburzeń molekularnych w patogenezie NDRP i wykazano wartość kliniczną inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) oraz inhibitorów tyrozynowej kinazy *ALK* w leczeniu, co uzasadnia indywidualne podejście w wyborze optymalnego postępowania. Badania kliniczne dotyczące chorych z nowotworami charakteryzującymi się innymi wiodącymi zaburzeniami molekularnymi (mutacje *KRAS*, *HER2*, *BRAF*, rearanżacje *ROS1*, *RET* i *NTRK*) są obecnie na etapie doświadczeń I, II i III fazy. Odkrycie wartości predykcyjnej obecności rearanżacji genów *EGFR* i *ALK* w NDRP umożliwiło dalszą optymalizację leczenia poprzez wyodrębnienie subpopulacji odnoszącej rzeczywiste korzyści kliniczne z zastosowania terapii. Wyniki badań klinicznych i analizy retrospektywne wskazują

na wysoką skuteczność inhibitorów ALK u chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, mierzoną wydłużeniem mediany czasu przeżycia do wartości w zakresie 2–3 lat.

Epidemiologia

W Polsce w drugiej połowie XX wieku wśród mężczyzn odnotowano gwałtowny wzrost zachorowań na raka płuca. W ostatnich dwóch dekadach wzrost ten został zahamowany i odwrócony na skutek zmniejszenia częstości palenia tytoniu. Zachorowania i umieralność z powodu raka płuca u młodych mężczyzn i mężczyzn w średnim wieku spadły aż o 30%. Jednocześnie ostatnia dekada przyniosła gwałtowny wzrost zachorowań i zgonów z powodu raka płuca wśród kobiet, co spowodowało, że od 2007 roku nowotwór ten znajduje się na pierwszym miejscu i wyprzedził raka piersi pod względem umieralności (tab. 1 i 2). Analiza geograficzna przeprowadzona przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) wskazuje na wyższe współczynniki umieralności z powodu raka płuca wśród kobiet zamieszkujących wielkie aglomeracje miejskie niż otaczające je regiony [2]. W zakresie struktury zachorowań, we wszystkich województwach Polski pierwsze miejsce wśród mężczyzn zajmuje rak płuca, a następnie nowotwory złośliwe gruczołu krokowego, jelita grubego, pęcherza moczowego i żołądka. Wśród kobiet zachorowania na nowotwory złośliwe płuca zajmują drugą lub trzecią pozycję, w zależności od województwa. W zakresie struktury zgonów rak płuca stał się pierwszą nowotworową przyczyną zgonu wśród kobiet w większości województw. Aż w 11 województwach zajmuje on pierwsze miejsce. Na tle innych krajów europejskich standaryzowany wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych u chorych na raka płuca w Polsce jest nieco wyższy niż średni dla Europy (tab. 3).

Rearanżacja genu *ALK* [*ALK* (+)] występuje u 3–5% chorych na NDRP, głównie w raku gruczołowym, częściej u osób niepalących [3, 4]. W skali Polski odpowiada to grupie około 240–360 chorych w IV stopniu zaawansowania, w tym około 60–100 chorych, którzy kwalifikowaliby się do terapii inhibitorem ALK po niepowodzeniu chemioterapii. Natomiast wykrycie translokacji genu *ALK* w takiej populacji wymagałoby oceny molekularnej wycinków z guza pierwotnego u około 1200–2000 pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii chemioterapii.

Uwzględniając wszystkich chorych z rakiem płuca, najważniejszym czynnikiem ryzyka jest aktywne palenie tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka płuca jest proporcjonalne do długości czasu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów i wieku rozpoczęcia palenia. Pozostałe czynniki ryzyka zachorowania na raka płuca mają zdecydowanie mniejsze znaczenie w skali populacji. Należą do nich: ekspozycja na promieniowanie jonizujące, ekspozycja na azbest, rakotwórcze substancje chemiczne oraz niektóre metale ciężkie (kadm, ołów, nikiel, arsen), długotrwała ekspozycja na spaliny węgla i paliw płynnych [5].

Diagnostyka genetyczna i molekularna

Współczesna diagnostyka, ustalenie stopnia zaawansowania oraz leczenie raka płuca są procesem złożonym, wymagającym zaangażowania wielospecjalistycznego zespołu, w którym niezbędni są: onkolog kliniczny, radioterapeuta, torakochirurg, radiolog, patomorfolog, specjalista biologii molekularnej oraz specjalista medycyny paliatywnej. Objęcie refundacją leków ukierunkowanych molekularnie do leczenia chorych z zaawansowanym NDRP wpłynęło dodatkowo na konieczność organizowania wielospecjalistycznych konsyliów oraz

Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory złośliwe płuca w Polsce w 2012 roku

Płeć	Liczba bezwzględna	Odsetek	Współczynnik surowy na 100 000	Współczynnik standaryzowany na 100 000
Mężczyźni	15 177	19,9	81,4	51,2
Kobiety	6660	8,7	33,5	17,8

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

Tabela 2. Zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca (C34) w Polsce w 2012 roku

Płeć	Liczba bezwzględna	Odsetek	Współczynnik surowy na 100 000	Współczynnik standaryzowany na 100 000
Mężczyźni	16 182	30,7	86,7	53,5
Kobiety	6434	15,3	32,4	16,4

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

Tabela. 3. Porównanie standaryzowanych wskaźników 5-letnich przeżyć względnych u chorych na raka płuca zdiagnozowanego w latach 2000–2007. Dane stanowią odsetek względnego przeżycia (95% zakres ufności)

Kraj	Rak płuca
Niemcy*	15,6 (15,3–16,0)
Islandia	13,9 (11,5–16,7)
Belgia*	15,4 (14,9–16,0)
Szwajcaria*	15,3 (14,4–16,3)
Austria	16,7 (16,1–17,2)
Finlandia	11,5 (10,8–12,2)
Szwecja	14,7 (14,1–15,3)
Włochy*	14,3 (14,0–14,6)
Francja*	13,8 (13,2–14,4)
Norwegia	12,9 (12,3–13,6)
Portugalia*	11,2 (10,6–11,9)
Holandia	13,4 (13,1–13,7)
Malta	10,3 (7,9–13,0)
Hiszpania*	10,7 (10,2–11,2)
Europa (średnia)	13,0 (12,9–13,1)
Słowenia	10,7 (9,9–11,6)
Dania	10,3 (9,8–10,8)
Czechy	11,5 (11,0–11,9)
Wielka Brytania i Irlandia	9,0 (8,8–9,1)
Estonia	11,7 (10,5–13,0)
Słowacja	10,3 (9,6–11,0)
Chorwacja	14,8 (14,2–15,5)
Litwa	9,1 (8,4–9,9)
Polska*	14,4 (13,8–15,0)
Bułgaria	6,2 (5,8–6,7)
Łotwa	12,2 (11,2–13,2)

*Kraje, w których rejestracja nowotworów nie obejmowała całości populacji
 Źródło: De Angelis R. i wsp. (EUROCARE-5 Working Group). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncology* 2014; 15: 23–34

opracowania standardów postępowania z materiałem histologicznym. Umożliwienie precyzyjnego doboru chorych na raka płuca do celowanego leczenia wymaga dostępności do onkologicznej diagnostyki genetycznej, w ramach której możliwe jest oznaczanie biomarkerów wrażliwości na leczenie (molekularnych czynników predykcyjnych). Ich znajomość ma kluczowe znaczenie w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych, uwzględniających dobranie leku celowanego do profilu genetycznego nowotworu (genotypowanie). Utrudnienia w zakresie dostępności do badań molekularnych mogą obniżyć efektywność terapii i generują dodatkowe koszty dla systemu ochrony zdrowia. Badanie rearanżacji genu *ALK* jest drugim, po badaniu mutacji w genie *EGFR*, testem molekularnym wykonywanym u chorych na NDRP

w celu ich kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie. Zgodnie z europejskimi oraz polskimi rekomendacjami dotyczącymi badań molekularnych wykonywanych u chorych na NDRP diagnostyka rearanżacji genu *ALK* stanowi standard postępowania w kwalifikacji do terapii inhibitorami ALK. Badanie rearanżacji genu *ALK* należy wykonać u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub zawierającego komponent utkania gruczołowego. Zaleca się, aby w postępowaniu diagnostycznym w pierwszej kolejności ocenić mutację genu *EGFR*. Oznaczenie rearanżacji genu *ALK* u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu nieobecności mutacji somatycznych w genie *EGFR*. Czas oczekiwania na wynik oznaczenia mutacji genu *EGFR* i/lub rearanżacji genu *ALK* nie powinien przekraczać 10 dni roboczych od momentu dostarczenia materiału tkankowego do laboratorium genetycznego. Do wstępnej oceny rearanżacji genu *ALK* zaleca się przeprowadzenie badania immunohistochemicznego, w przypadku badania dodatniego istnieje potrzeba potwierdzenia obecności rearanżacji w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). Zaleca się jednak, aby czas oczekiwania na wynik badania genetycznego wynosił maksymalnie 5 dni roboczych [6].

Nowe doniesienia naukowe sugerują rosnące znaczenie analizy wolnokrążącego DNA i komórek nowotworowych obecnych we krwi obwodowej. Analizy te mogą okazać się bardzo użyteczne w badaniach profilaktycznych, nieinwazyjnej diagnostyce, prognozowaniu przebiegu choroby oraz monitorowaniu skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie.

Wprowadzony w Polsce z początkiem 2015 roku dodatkowy tryb finansowania diagnostyki onkologicznej (tzw. pakiet onkologiczny) umożliwia świadczeniodawcom sfinansowanie diagnostyki wstępnej i diagnostyki pogłębionej poprzez kwoty ryczałtowe wyznaczone dla poszczególnych nowotworów pod warunkiem dotrzymania ustawowych terminów przewidzianych na diagnostykę. Ryczałt za diagnostykę pogłębioną chorego na raka płuca obejmuje również badania patomorfologiczne. Zgodnie z nowymi regulacjami badania molekularne i genetyczne powinny być wykonane choremu w trybie ambulatoryjnym w ramach tzw. diagnostyki pogłębionej, natomiast świadczeniodawca zobowiązany jest do stosowania zasad postępowania medycznego zawartych w standardach określonych w obowiązujących przepisach oraz w wytycznych, zaleceniach i rekomendacjach wydawanych przez towarzystwa naukowe zrzeszające specjalistów z właściwych dziedzin medycyny [7]. W praktyce, w związku z brakiem dostępności do leczenia inhibitorami ALK w ramach świadczeń finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), oznaczenia rearanżacji genu *ALK* wykonywane są często na zasadach komercyjnych (koszt oznaczenia metodą FISH — ok. 900 PLN) [8, 9].

Możliwości leczenia celowanego chorych na ALK (+) NDRP

Ocena toksyczności i skuteczności leczenia w ramach pierwszej linii oraz typ histologiczny nowotworu decydują o możliwościach dalszego postępowania terapeutycznego. Doniesienia naukowe ostatniej dekady ujawniły wysoką heterogenność zaburzeń molekularnych występujących u chorych na NDRP, co przyczyniło się do rozwoju nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej blokujących szlaki *ALK*, *MET*, *ROS1* i *HER2* odgrywających obecnie rosnącą rolę w leczeniu celowanym raka płuca. Po przyspieszonej rejestracji kryzotyningu w Stanach Zjednoczonych Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) wyróżniła statusem przełomowej terapii (*breakthrough therapy*), umożliwiającym skrócenie procesu rejestracji, kolejne dwa leki z tej grupy: certynib (LDK378) i alektynib (RO5424802).

Kryzotyning jest pierwszym zarejestrowanym przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicine Agency*) doustnym drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz: *ALK*, *MET* i *ROS1*. W badaniach *in vitro* i *in vivo* kryzotyning hamuje fosforylację *ALK* i transdukcję sygnału, co prowadzi do zatrzymaniem cyklu komórkowego i indukcji apoptozy [10]. W wielośrodowym, otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy (PROFILE 1005), zaprojektowanym w celu oceny skuteczności leczenia kryzotyningiem chorych na zaawansowanego ALK (+) NDRP, po niepowodzeniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii, uzyskano medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynoszącą 8,1 miesiąca oraz odsetek odpowiedzi objektywnej (ORR, *objective response rate*) wynoszący 60% (mediana czasu trwania odpowiedzi — 10,5 miesiąca). Badanie potwierdziło również korzystny profil bezpieczeństwa ocenianego leku [11]. Istotna dla praktyki klinicznej była także ocena jakości życia i objawów związanych z nowotworem z wykorzystaniem narzędzia EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) oraz EORTC QLQ-LC13. Po dwóch cyklach leczenia zaobserwowano istotną poprawę w zakresie duszności, kontroli kaszlu, dolegliwości bólowych i osłabienia.

W 2013 roku opublikowano wyniki badania III fazy (PROFILE 1007) z losowym doбором chorych, w którym oceniano skuteczność kryzotyningu w drugiej linii leczenia w porównaniu z pemetreksesem lub docetakselem [12]. Badanie PROFILE 1007 było pierwszym badaniem III fazy bezpośrednio porównującym skuteczność kryzotyningu ze standardową chemioterapią u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanizacją genu *ALK*. Do badania zakwalifikowano 347 pacjentów. U 173 chorych otrzymujących kryzotyning wykazano istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (pierwszorzędkowy punkt końcowy badania). Mediana PFS wyniosła

7,7 miesiąca u chorych leczonych kryzotyningiem oraz 3 miesiące w ramieniu ze standardową chemioterapią [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,49; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,37–0,64; $p < 0,001$]. W przeprowadzonej analizie podgrup wskazano również na korzyści kliniczne w zakresie poprawy PFS u chorych z przerzutami do mózgu (HR = 0,67; 95% CI 0,44–1,03), u których rokowanie było dotychczas szczególnie niekorzystne.

Odsetki objektywnej odpowiedzi (ORR) wyniosły odpowiednio: 65% (95% CI 58–72%) w grupie otrzymującej kryzotyning oraz 20% (95% CI, 14–26%) w grupie otrzymującej chemioterapię ($p < 0,001$). Wstępna analiza nie wykazała istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego, na co istotny wpływ miało stosowanie kryzotyningu po progresji choroby u 62% chorych otrzymujących chemioterapię (badanie *crossover*). Uzyskane przeżycie całkowite w obu ramionach badania przekraczało 20 miesięcy, co wśród chorych otrzymujących paliatywną chemioterapię drugiej linii stanowi spektakularny postęp terapeutyczny. Ponadto w badaniu wykazano korzystną tolerancję kryzotyningu przez chorych. Większość zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej kryzotyning występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia, z wyjątkiem podwyższonych stężeń aminotransferaz, które w 3. i 4. stopniu nasilenia raportowano u 16% chorych. Ogólnie zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu wystąpiły u 19% chorych w grupie otrzymującej standardową chemioterapię oraz u 13% chorych przyjmujących kryzotyning. Warto zaznaczyć, że w badaniu wykazano istotnie wyższą częstotliwość stosowania leków przeciwwymiotnych w przypadku standardowej chemioterapii niż w przypadku kryzotyningu (67% vs. 20%). W badaniu PROFILE 1007 chorzy otrzymujący kryzotyning raportowali poprawę w zakresie ogólnej jakości życia w porównaniu z chorymi otrzymującymi standardową chemioterapię ($p < 0,001$), u których istotnej poprawy ogólnej jakości życia nie stwierdzono.

W 2014 roku Ou i wsp. opublikowali retrospektywną analizę danych z badań: PROFILE 1001 i PROFILE 1005, dotyczącą korzyści klinicznych uzyskiwanych przez uprzednio leczonych chorych ALK (+), u których podawanie kryzotyningu kontynuowano po progresji choroby [13]. Mediana przeżycia całkowitego u chorych kontynuujących leczenie kryzotyningiem wyniosła 29,6 miesiąca w porównaniu z 10,8 miesiąca u chorych, którzy nie kontynuowali leczenia po progresji (HR = 0,30, 95% CI 0,19–0,46; $p < 0,0001$). Wyniki analizy ujawniły znamienny wpływ stosowania inhibitora ALK po progresji choroby na poprawę czasu przeżycia chorych. Mediana przeżycia po progresji choroby u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie kryzotyningiem, była ponad 4-krotnie dłuższa niż u chorych niestosujących kryzotyningu po progresji (16,4 miesiąca vs. 3,9 miesiąca, HR = 0,27, 95% CI 0,17–0,42; $p < 0,0001$). Powyższe, nieosiągalne dotąd w tej

grupie chorych wyniki leczenia, należy tłumaczyć przede wszystkim sytuacjami progresji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego — OUN (kryzotyńb charakteryzując się niską penetracją poprzez barierę krew–mózg) oraz dalszą skutecznością leczenia uzyskiwaną w przypadku progresji choroby ograniczonej do lokalizacji wewnątrzczaszkowej po zastosowaniu radioterapii.

Wyniki tej pracy sugerują, że progresja ograniczona do lokalizacji wewnątrzczaszkowej w przypadku leczenia kryzotyńbem wymaga specyficznego podejścia. Kontynuowanie podawania kryzotyńbu po radioterapii przerzutów do mózgu u pacjentów z tego rodzaju progresją choroby nie wyklucza odnoszenia dalszych korzyści klinicznych, związanych z systemową kontrolą choroby. Niższe stężenia leku w OUN stanowią główną przyczynę niepowodzeń w OUN. Badacze przeanalizowali podgrupę 138 chorych, u których stwierdzono progresję choroby w postaci nowych przerzutów. Wykazano, że aż u 51% chorych, którzy kontynuowali leczenie kryzotyńbem po progresji, progresja ta była obecna jedynie w obszarze OUN.

Analiza skuteczności leczenia kryzotyńbem w poszczególnych grupach chorych wskazuje na szczególne korzyści kliniczne, które mogą odnieść chorzy na NDRP z przerzutami do OUN. W styczniu 2015 roku opublikowano po raz pierwszy wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej skuteczności leczenia 275 chorych z przerzutami do mózgu, biorących udział w badaniach PROFILE 1005 i 1007 [14]. U chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu wykazano wyższe współczynniki ogólnej i wewnątrzczaszkowej kontroli choroby. Mediana czasu do wewnątrzczaszkowej progresji choroby (TTP, *time to progression*) wyniosła 7 miesięcy (95% CI 6,7–16,4) w grupie chorych wcześniej nienapromieniowanych z powodu przerzutów do OUN i 13,2 miesiąca (95% CI 9,9–nie osiągnięto) w grupie chorych wcześniej otrzymujących radioterapię. W chwili ukończenia analizy ostateczne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w tej grupie chorych nie były dostępne z powodu wysokiej liczby chorych nadal leczonych. Jednak wstępnie oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 12-miesięcznego wyniosło 59% w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych z powodu przerzutów do OUN, 64% w podgrupie chorych wcześniej napromieniowanych z powodu przerzutów do OUN i 69% w podgrupie chorych, u których w czasie rekrutacji do badania przerzutów nie stwierdzono.

Skuteczność i bezpieczeństwo kryzotyńbu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego ALK (+) NDRP oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy PROFILE 1014. Chorych (n = 343) losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej kryzotyńbem lub do grupy leczonej pemetreksesem i pochodnymi platyny (cisplatyną lub karboplatyną). Protokół badania umożliwiał kontynuację leczenia kryzotyńbem chorym w obu grupach po wystąpieniu

progresji choroby (badanie *crossover*). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS. Punktami drugorzędowymi badania były: ORR, czas przeżycia (OS, *overall survival*), bezpieczeństwo oraz jakość życia.

Wyniki badania — zaprezentowane w 2014 roku podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) oraz na łamach *New England Journal of Medicine* — wskazują na wyższość kryzotyńbu względem chemioterapii z udziałem pemetreksedu i cisplatyny w zakresie poprawy mediany PFS (10,9 miesiąca vs. 7,0 miesiące, HR = 0,454, 95% CI 0,346–0,596; p < 0,0001). Odsetek odpowiedzi obiektywnych był znamienne wyższy w grupie leczonej kryzotyńbem (74% vs. 45%, p < 0,0001). Do czasu prezentacji wyników nie wykazano istotnej statystycznie poprawy czasu przeżycia całkowitego (HR = 0,821, 95% CI 0,536–1,255; p = 0,1804), jednak 109 chorych z grupy leczonej cytostatykami otrzymało kryzotyńb w przypadku niepowodzenia leczenia, co mogło mieć istotny wpływ na wykazanie różnicy pomiędzy grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zgodna z wynikami wcześniejszych badań nad chorymi na zaawansowanego ALK (+) NDRP. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (bez względu na przyczynę) były w grupie leczonej kryzotyńbem zaburzenia widzenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Podsumowując, wyniki badania PROFILE 1014 wykazały istotną poprawę wyników leczenia pierwszej linii wśród chorych na zaawansowanego ALK (+) NDRP w zakresie PFS i ORR w porównaniu ze standardową chemioterapią oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa leczenia kryzotyńbem (tab. 4) [15]. Zaprezentowane wyniki należy traktować jako wstępne w związku z kontynuacją badania, którego zakończenie zaplanowane zostało na lipiec 2016 roku [16].

W 2014 roku opublikowano doniesienie wskazujące na korzyści kliniczne z leczenia kryzotyńbem odnoszone również przez chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1* [17]. Wyniki te wymagają potwierdzenia w dużych i prospektywnych próbach klinicznych, bardzo trudnych do zrealizowania w grupie chorych z rearanżacją genu *ROS1* ze względu na rzadkość tego zaburzenia (do 2% chorych na NDRP). Wyniki te stanowią kolejny dowód na rosnącą konieczność genetycznego profilowania materiału z guza na etapie kwalifikacji do leczenia, co w najbliższej przyszłości będzie stanowiło skuteczny kierunek poprawy wyników terapii i optymalizacji kosztów leczenia w przypadku raka płuca.

Doświadczenia polskie

W związku z brakiem systemowego dostępu do terapii inhibitorami ALK w Polsce jedynie ograniczona

Tabela 4. Podsumowanie wyników badań w zakresie wskaźników przeżycia i odsetka odpowiedzi obiektywnych u chorych na NDRP leczonych kryzotynibem

Badanie	Grupa chorych	Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (miesiące)	Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)	Mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)
PROFILE 1005	Chorzy leczeni kryzotynibem w drugiej lub kolejnych liniach	8,1 (95% CI 6,8–9,7)	60%	n.d.
PROFILE 1007 (porównanie ze standardową chemioterapią)	Chorzy leczeni kryzotynibem w drugiej linii	7,7 (HR = 0,49; 95% CI 0,37–0,64; p < 0,001)	65%	20,3 (analiza pośrednia)
	Chorzy z przerzutami do mózgu leczeni kryzotynibem w drugiej linii	HR = 0,67; 95% CI 0,44–1,03	n.d.	n.d.
Retrospektywna analiza danych z badań: PROFILE 1001 i PROFILE 1005 (Ou 2014)	Chorzy leczeni kryzotynibem po progresji choroby w drugiej lub kolejnych liniach (większość z przerzutami do mózgu)	n.d.	n.d.	29,6 (HR = 0,30, 95% CI 0,19–0,46; p < 0,0001)
PROFILE 1014 (porównanie ze standardową chemioterapią)	Chorzy leczeni kryzotynibem w pierwszej linii	10,9 (HR = 0,454, 95% CI 0,346–0,596; p < 0,0001)	74%	n.d.

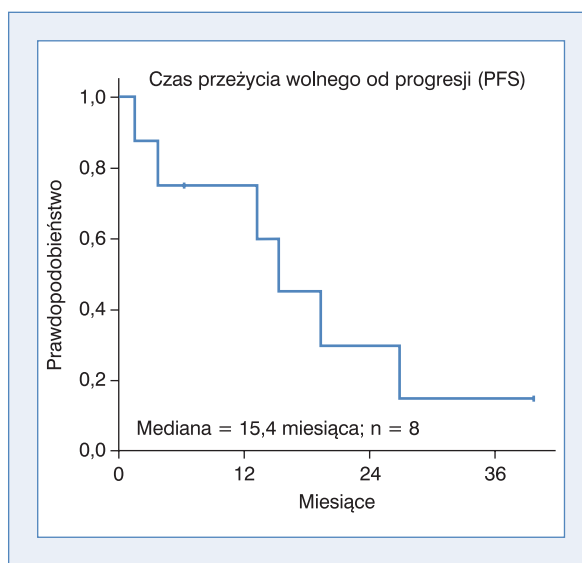
n.d. — dane niedostępne

grupa chorych była dotychczas leczona kryzotynibem (autorzy ustalili, że cerytynib i alektynib poza badaniami klinicznymi nie był w Polsce stosowany). Dzięki zgromadzeniu danych dotyczących wyników leczenia wszystkich chorych na NDRP, którzy byli w Polsce leczeni kryzotynibem, przeanalizowano korzyści kliniczne uzyskane przez chorych w zakresie PFS i OS (ryc. 1 i ryc. 2).

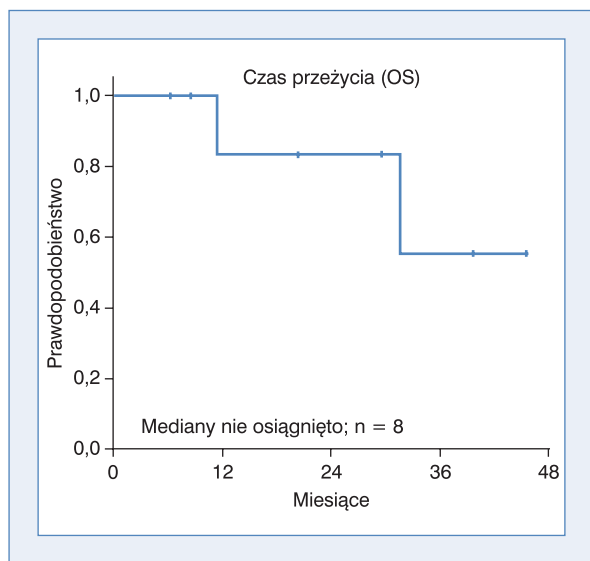
Wśród chorych, których leczono kryzotynibem, mediana PFS wyniosła 15,4 miesiąca. Jednocześnie zwraca uwagę fakt, iż po 46 miesiącach (maksymalny czas obserwacji) nie osiągnięto mediany w zakresie całkowitego czasu przeżycia. Mimo retrospektywnego charakteru analizy oraz niewielkiej liczebności grupy, stanowiących ograniczenie dla wnioskowania na podstawie powyższych danych, uzyskane czasy przeżycia sugerują znaczące korzyści kliniczne oferowane dzięki zastosowanemu leczeniu w porównaniu ze standardową chemioterapią.

Efektywność kosztowa nowych technologii w leczeniu chorych na NDRP

Rosnące koszty leczenia stanowią szczególnie wyzwanie w obszarze onkologii, przez co wdrażanie



Rycina 1. Wyniki leczenia kryzotynibem chorych na NDRP w Polsce w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (druga i trzecia linia leczenia). Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Kliniki Onkologii i Radioterapii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku



Rycina 2. Wyniki leczenia kryzotynibem chorych na NDRP w Polsce w zakresie czasu przeżycia całkowitego (druga i trzecia linia leczenia). Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Kliniki Onkologii i Radioterapii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

innowacyjnych metod leczenia w tej dziedzinie ochrony zdrowia stało się procesem obwarowanym restrykcyjnymi kryteriami, uwzględniającymi aspekty kliniczne, ekonomiczne oraz społeczne. Leki przeciwnowotworowe stanowią wciąż rosnącą część budżetów przeznaczanych na publiczną ochronę zdrowia [18]. Coraz większa liczba nowych odkryć w onkologii oraz rejestrowanie najbardziej obiecujących leków w trybie przyspieszonym zwiększają presję na podniesienie efektywności kosztowej nowych technologii lekowych oraz obniżenie kosztów diagnostycznych testów molekularnych i genetycznych. Kierunek ten, z założenia słuszny, w praktyce napotyka problemy skutkujące różnicami w ocenie efektywności kosztowej tej samej technologii medycznej w różnych krajach, a nawet w obrębie tego samego kraju. Ponadto poprawa wyników leczenia chorych na NDRP uzyskana dzięki stosowaniu kryzotynibu, wykazana w nowych doniesieniach naukowych względem standardowej chemioterapii, wpływa na nieaktualność wyników oceny efektywności kosztowej za pomocą inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) przeprowadzonej w ramach licznych wcześniejszych analiz ekonomicznych.

W ocenie ekonomicznej nowego leku długoterminowe korzyści i dodana wartość terapeutyczna są ekstrapolowane za pomocą modeli matematycznych uzupełnianych danymi pochodzącymi z dostępnych krótkoterminowych danych dotyczących skuteczności klinicznej. Ponieważ wyniki takiego modelowania coraz częściej determinują dostępność do nowych metod

leczenia stosowanych w chorobach zagrażających życiu, zasadniczą rolę odgrywa walidacja metod modelowania i weryfikacja wyników, wśród których najczęściej cytowany jest ICER [19]. Wskaźnik ten stanowi stosunek różnicy w kosztach pomiędzy porównywanymi opcjami leczenia oraz różnicy w efektach wyrażonych najczęściej w liczbie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, *quality-adjusted life year*). Wartość ICER zestawiana jest przez decydenta z przyjętym dla danego kraju (regionu) progiem efektywności kosztowej. Nowe opcje terapeutyczne, dla których wartość ICER przekracza przyjęty próg, uznawane są za nieefektywne kosztowo i często nierefundowane (Polska) lub finansowane w ramach specjalnych, odrębnych budżetów (Wielka Brytania).

Dodatkowym utrudnieniem w obiektywnej ocenie efektywności kosztowej może być to, że wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych wykazane w randomizowanych badaniach III fazy jest często zaburzone z powodu umożliwienia chorym z ramienia kontrolnego otrzymywania po progresji choroby leku stosowanego w ramieniu eksperymentalnym badania, co jest wskazane ze względów etycznych. Dlatego należy podkreślić, że efektywność kosztowa nowej technologii stanowi zmienną zależną przede wszystkim od estymowanych w modelu matematycznym wskaźników przeżycia, ale również od inkrementalnego kosztu nowej technologii, horyzontu czasowego analizy, regulacji prawnych obowiązujących w danym kraju i społecznych wartości przypisywanych analizowanym stanom zdrowia [20]. Jak wspomniano, wyniki nowych badań retrospektywnych dotyczących kryzotynibu, wskazujące na możliwość uzyskania mediany przeżycia wynoszącej niemal 30 miesięcy, mogą w sposób istotny zmienić koszt uzyskania dodatkowego roku życia u tych chorych. Istotny wpływ na wartość ICER ma również dobór komparatora. W przypadku porównania kryzotynibu do chemioterapii standardowej stosowanej w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP rolę komparatora może odgrywać pemetreksed lub docetaksel. Jednak wyniki badań retrospektywnych sugerują, że obecność rearanżacji genu *ALK* wiąże się z większą wrażliwością na leczenie pemetreksedem, co przemawia za zastosowaniem pemetreksedu jako komparatora w modelach ekonomicznych [21, 22]. Warto również zaznaczyć, że w przypadku leczenia chorych na NDRP lekami anty-EGFR w większości prospektywnych badań klinicznych nie wykazano ich wpływu na OS.

Kolejną trudnością w ocenie ekonomicznej, w szczególności leków przeciwnowotworowych, jest częsty brak finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego, jeszcze przez wiele miesięcy po dopuszczeniu leku do obrotu przez organ rejestracyjny. Prognozując korzyści kliniczne w zakresie przeżycia całkowitego chorych na raka płuca na podstawie zastępczego punktu końcowego, jakim jest PFS, należy zaznaczyć, że w przypadku

Tabela 5. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem choroby nowotworowej na osobę w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2009 [30]

Kraj	Koszt na osobę (euro)	
	Wszystkie nowotwory	Rak płuca
Bulgaria	16	1
Litwa	18	1
Rumunia	20	1
Łotwa	26	2
Malta	39	2
Cypr	45	2
Portugalia	53	3
Węgry	39	4
Estonia	45	4
Polska	37	5
Czechy	57	5
Słowacja	57	5
Hiszpania	90	5
Słowenia	72	6
Wielka Brytania	85	7
Francja	110	7
Belgia	94	8
Ogółem dla EU	102	8
Szwecja	105	8
Włochy	114	9
Dania	104	10
Grecja	111	10
Finlandia	151	12
Holandia	130	13
Irlandia	139	13
Austria	144	13
Niemcy	182	16
Luksemburg	184	21

NDRP użyteczność PFS została potwierdzona w licznych badaniach. Standardowo w ocenie ekonomicznej dodatkowe lata życia chorego są mnożone przez wartość statystycznego roku życia (VSLY, *value of a statistical life year*) w celu przeliczenia na jednostki monetarne. Wartość VSLY jest bardzo zróżnicowana w zależności od kraju. W przeglądzie doniesień opublikowanym w 2015 roku na łamach czasopisma *Journal of American Medical Association* wykazano, że średni koszt uzyskania dodatkowego QALY dzięki nowej technologii medycznej mieści się najczęściej w przedziale od 40 000 do 400 000 dolarów. Za optymalną badacze uznają obecnie wartość 200 000 dolarów [23]. W związku z częstym oczekiwaniem płatników dotyczącym przedstawienia finalnych wyników wpływu nowej technologii na czas

przeżycia całkowitego chorych badacze w ramach przeprowadzonego przeglądu doniesień oszacowali również średni odstęp czasowy pomiędzy publikacją danych odnoszących się do PFS a publikacją danych dla OS. W badaniach dotyczących NDRP odstęp ten wyniósł od 7 do 46 miesięcy.

W celu optymalizacji wydatków na nowe technologie medyczne wiele państw korzysta obecnie z nowych mechanizmów finansowych umożliwiających chorym poprawę dostępu do wysokokosztowych, innowacyjnych metod leczenia. Implementowane w 2012 roku w Polsce nowe prawo refundacyjne umożliwiło poprawę efektywności kosztowej wielu nowych produktów leczniczych poprzez zastosowanie instrumentów dzielenia ryzyka [24]. Podobne rozwiązania sprawdziły się w ostatniej dekadzie w systemach ochrony zdrowia w wielu krajach. Dzięki zastosowaniu instrumentów dzielenia ryzyka również kryzotylnib został zaakceptowany przez płatników publicznych w większości krajów, które stosują tego typu mechanizmy [25–28]. Wspomniane polskie regulacje refundacyjne wprowadziły jednocześnie restrykcyjne wymogi w zakresie wskaźników farmakoekonomicznych jednakowych dla wszystkich nowych leków, niezależnie od jednostki chorobowej, w której mają być refundowane. Spowodowało to konieczność wykazania przez producentów efektywności kosztowej również dla nowych, wysokokosztowych leków przeciwnowotworowych. Wydaje się, że w warunkach polskich dodatkowym czynnikiem istotnie optymalizującym efektywność kosztową leczenia inhibitorami *ALK* mogłoby być finansowanie przez producenta testów wykrywających obecność re-aranżacji *ALK*.

Warto zaznaczyć, że według danych NFZ, w związku z rozpoznaniem rakiem płuca (C34), sfinansowano w 2011 roku świadczenia zdrowotne (diagnostyczne i terapeutyczne) udzielone 58 657 chorym z potwierdzonym rozpoznaniem. W tym samym okresie sumaryczne nakłady NFZ związane z rakiem płuca w skali kraju wyniosły 751,8 mln zł [29]. Jak wynika z analiz przeprowadzonych przez NFZ, rak płuca jest obecnie trzecim (po raku piersi i nowotworach jelita grubego) najbardziej kosztochłonnym rozpoznaniem onkologicznym dla publicznego systemu ochrony zdrowia. Jednocześnie, porównując wysokości kosztów świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem raka płuca na osobę w poszczególnych krajach Unii Europejskiej, Polska znajduje się wśród krajów o najniższych wydatkach (tab. 5) [30].

Podsumowanie

Rak płuca w Polsce charakteryzuje się dużym wzrostem zachorowalności. Kluczowe znaczenie dla obniżenia zachorowalności i poprawy wskaźników przeżycia u chorych z nowotworami płuca w najbliższej

przyszłości będą miały: rozwój profilaktyki pierwotnej i wtórnej, rozpoznawanie nowotworu na wczesnym etapie choroby oraz dostępność chorych do nowych, skutecznych metod leczenia. Te ostatnie charakteryzują się szczególnie dynamicznym postępowaniem. Jednym ze wskaźników tego postępu może być rosnąca liczba innowacyjnych produktów leczniczych rejestrowanych w tym wskazaniu przez FDA oraz EMA. Jedną z ważniejszych grup leków ukierunkowanych molekularnie są inhibitory ALK, dla których zidentyfikowano genetyczne czynniki predykcyjne, umożliwiając jednocześnie precyzyjny dobór chorych, którzy uzyskają największe korzyści kliniczne z leczenia. Pierwsze dwa inhibitory ALK (kryzotynib, certynib) w związku z wysoką skutecznością w badaniach klinicznych zostały zarejestrowane w trybie przyspieszonym [31]. W procedurze rejestracyjnej FDA pozostaje kolejny inhibitor ALK (alektynib), który jest już zarejestrowany w Japonii [32]. Prezentowane niedawno doniesienia naukowe wskazują na możliwość wydłużenia mediany całkowitego czasu przeżycia u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* do około 30 miesięcy. Co istotne, znaczące korzyści kliniczne mogą uzyskać również chorzy z przerzutami do mózgu, stanowiący dotychczas grupę o złym rokowaniu. Średnie przeżycie całkowite uzyskiwane u tych chorych dzięki standardowej chemioterapii nadal wynosi od 3 do 10 miesięcy (w zależności od czynników rokowniczych i stosowanego schematu leczenia).

Jak wynika z licznych raportów, Polska jest krajem, w którym na poziom umieralności z powodu nowotworów złośliwych wpływają nie tylko wielkość ekspozycji na czynniki ryzyka i niska skuteczność populacyjna programów wczesnej diagnostyki, ale także opóźnienia w stosunku do innych krajów europejskich we wprowadzaniu nowych programów leczenia nowotworów [33]. Obecnie w Polsce kształt programu lekowego, w ramach którego finansowane jest leczenie drugiej linii NDRP, uniemożliwia zastosowanie u chorych terapii inhibitorem ALK. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z 1 lipca 2015 r.) leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na NDRP prowadzone w ramach programów lekowych obejmuje stosowanie trzech inhibitorów EGFR (erlotynib, gefitynib i afatynib) [34]. Leki te mogą być stosowane w pierwszej i drugiej linii leczenia u chorych na niektóre podtypy morfologiczne NDRP z obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* w stadium miejscowego zaawansowania (chorzy poza możliwościami leczenia radykalnego) lub uogólnienia. Zastosowanie inhibitorów EGFR we wskazanej grupie chorych pozwala na względne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby o 66% w porównaniu z otrzymującymi standardową chemioterapię. W większości prospektywnych prób klinicznych nie wykazano

wpływu inhibitorów EGFR na OS [35]. Nadal nieobjęte systemem refundacji w Polsce pozostają leki z grupy inhibitorów ALK (kryzotynib, certynib). Jednocześnie zwraca uwagę fakt, że wydana w 2013 roku rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 114/2013 w sprawie objęcia refundacją kryzotynibu we wskazaniu: leczenie NDRP *ALK* dodatniego w ramach programu lekowego, wymaga uzupełnienia o nowe doniesienia naukowe [36]. Uwzględnienie tych ostatnich może w istotny sposób zmienić również postrzeganie efektywności kosztowej, która pozostaje krytyczną kwestią w procesach refundacyjnych dotyczących leków przeciwnowotworowych. Jak wskazuje opublikowany w 2014 roku przez IMS Institute raport, w krajach, w których decyzje refundacyjne powiązane są z restrykcyjną oceną kosztu uzyskania dodatkowego QALY, problem z dostępnością do nowych leków obserwowany jest głównie w odniesieniu do leków przeciwnowotworowych [37].

Obserwacja dynamiki rozwoju leków ukierunkowanych na cele molekularne w ostatniej dekadzie pozwala przypuszczać, że na poprawę dostępu do innowacyjnych leków przeciwnowotworowych w najbliższej przyszłości kluczowy wpływ będzie miało również zidentyfikowanie nowych czynników predykcyjnych i upowszechnienie się badań genetycznych stosowanych podczas kwalifikacji do leczenia. Zasadniczym warunkiem będzie jednak finansowanie przez płatnika (lub producenta w ramach tzw. instrumentów podziału ryzyka) oznaczeń molekularnych, które pokryje realny koszt ponoszony przez świadczeniodawców. Precyzyjna kwalifikacja chorych do wysokokosztowych terapii będzie stanowiła istotną determinantę ich efektywności klinicznej i kosztowej. Pod wpływem nowych odkryć w zakresie farmakologii, farmakogenetyki i biologii molekularnej zmieniają się standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, a wraz z nimi oczekiwania i wymagania chorych oraz ich rodzin. Prawdopodobnie już w najbliższych kilku latach nowe informacje uzyskane dzięki toczącym się dziś badaniom klinicznym pozwolą na dalszą poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca.

Piśmiennictwo

1. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. i wsp. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA* 2014; 311: 1998–2006.
2. Pukkala E., Soderman B., Okeanov A. i wsp. Cancer Atlas of Northern Europe. Cancer Society of Finland, Helsinki 2001.
3. Jassem J., Biernat W., Bryl M. i wsp. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64: 61–75.
4. Takamochi K., Takeuchi K., Hayashi T. i wsp. A rational diagnostic algorithm for the identification of ALK rearrangement in lung cancer: a comprehensive study of surgically treated Japanese patients. *PLoS One* 2013; 8: 69794.
5. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/#w>

6. Krawczyk P., Chorostowska-Wynimko J., Dziadziuszko R. i wsp. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64: 336–342.
7. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
8. <http://www.uck.gda.pl/images/cennik2015/LGK.pdf>
9. <http://www.skpp.edu.pl/download.php?files,3973.html>
10. Christensen J.G., Zou H.Y., Arango M.E. i wsp. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6: 3314–3322.
11. Kim D.W., Ahn M.J., Shi Y. i wsp. Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced ALK-positive NSCLC. Abstract 1230PD presented at the Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Vienna, Austria, September 28, 2012.
12. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. i wsp. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New Engl. J. Med.* 2013; 368: 2385–2394.
13. Ou S.H., Jänne P.A., Bartlett C.H. i wsp. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of Oncology* 2014; 25: 415–422.
14. Costa B.D., Shaw A.T., Ou S.H.I. i wsp. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK — Rearranged NSCLC and Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. Publikacja *on line* 26 stycznia 2015. <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/01/23/JCO.2014.59.0539.abstract>
15. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. i wsp. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New Engl. J. Med.* 2014; 371: 2167–2177. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140>
17. Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J. i wsp. Crizotinib in ROS1-rearranged NSCLC. *New Engl. J. Med.* 2014; doi:10.1056/NEJMoa1406766.
18. Zambrowski J. Cost of cancer in France: pharmaceutical expenditure as part of global patients' care. *Bulletin du Cancer* 2008; 95: 535.
19. Frederix G.W., Severens J.L., Hövels A.M., Raaijmakers J.A., Schellens J.H. The Cloudy Crystal Ball of Cost-Effectiveness Studies. *Value Health* 2013; 16: 1100–1102.
20. Azzoli G.Ch., Engelman J., Fidijs P. i wsp. Genotyping Lung Cancer Is an Investment in the Future. *JCO* 2014; 32.
21. Camidge D.R., Kono S.A., Lu X. i wsp. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in NSCLC are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 774–780.
22. Lee J.O., Kim T.M., Lee S.H. i wsp. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1474–1480.
23. Lakdawalla D.N., Chou J.W., Linthicum M.T., MacEwan J.P., Zhang J., Goldman D.P. Evaluating expected costs and benefits of granting access to new treatments on the basis of progression-free survival in NSCLC. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 196–202. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0203.
24. Ustawa z 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
25. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/865_13_crizotinib_Xalkori/crizotinib_Xalkori_Resubmission
26. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xalkori-resub-fn-rec.pdf>
27. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/crizotinib-psd-11-2014.pdf>
28. <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/Xalkori-ingar-i-hogkostnadsskyddet/>
29. Śliwczyński A., Rzeźnicki A., Czeleko T. i wsp. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002–2011 według danych NFZ. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64: 109–118.
30. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncology* 2013; 14: 1165–1174. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/default.htm>
31. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/default.htm>
32. <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2014-07-04.htm>
33. <http://onkologia.org.pl/publikacje/>
34. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
35. Lee C.K., Brown C., Gralla R.J. i wsp. Impact of EGFR inhibitor in NSCLC on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105: 595–605. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalkori.pdf
36. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/151/REK/RP_114_2013_Xalkori.pdf
37. https://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Insights/IHII_CPQ_Impact_on_Access_to_Cancer_Drugs.pdf