



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 48/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.
w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu
substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia)
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefitynib wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane tylko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®) - I linia leczenia”, nr AOTM-OT-0441.¹⁰

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy płuca (kod ICD-10: C34-C34.9) jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca najczęściej dzieli się na raki niedrobnokomórkowe (NDRP), stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca, oraz raki drobnokomórkowe (około 20%). W grupie NDRP wyróżnia się trzy podstawowe typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (około 30%), gruczolowy (około 40%) i wielkomórkowy (około 10%).¹ Podział ten znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych i klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwipochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość).¹⁻⁷ Niniejsze stanowisko odnosi się wyłącznie do pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca.

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych) i ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.¹⁻⁷



Rozpoznanie obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (z ang.: *Tumour, Node, Metastasis - International Union Against Cancer*) poprzez ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T; stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N; metody diagnostyczne: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, przezprzełykowa ultrasonografia i przezoskrzelowa ultrasonografia) oraz narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M; metody diagnostyczne: USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu, scyntygrafia kości, obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, PET, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich). W siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuca: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T i N, M1)..¹⁻⁷

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy głównie od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, w mniejszym stopniu jest związane z działaniem środowiskowych czynników fizycznych i chemicznych (np. azbest) oraz genetycznych. Rak płuca rozwija się najczęściej w dużych oskrzelach. Nowotwór może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej. Postać obwodowa występuje rzadziej i zwykle dotyczy raka o histologii gruczołowej. Przerzuty nowotworu pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności dotyczą drugiego płuca, wątroby, mózgu, kości, nadnerczy, szpiku kostnego, a także tkanki podskórnej.¹⁻⁷

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w ostatnich latach wynosiła ok. 20 tys. (w tym 16 tys. u mężczyzn). Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (u mężczyzn w Polsce jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór). Zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje u kobiet w średnim wieku (44% zgonów). W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się zahamowanie wzrostu zachorowań na raka płuca, ale tendencja ta dotyczy wyłącznie mężczyzn.^{1,8}

Nowotwory płuca są, wśród nowotworów złośliwych, pierwszą przyczyną zgonów u mężczyzn, a w latach 2007 i 2008 stały się również najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę $\frac{1}{3}$ zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11% u kobiet. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu tego nowotworu w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2007 r. odpowiednio 61,7/100 tys. i 15,5/100 tys.^{1,8}

Rokowanie chorych na NDRP jest ogólnie złe, co wynika głównie z powodu wykrywania nowotworu w zaawansowanym stadium i dynamiki rozwoju. Wskaźnik przeżyć 5-letnich ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania) wynosi około 14%, przy czym istnieją zasadnicze różnice pod względem rokowania między poszczególnymi stopniami zaawansowania. W grupie chorych z nieleczonym przerzutowym NSCLC odsetek rocznych przeżyć wynosi 33% przy medianie przeżycia 4-5 miesięcy. Następstwami choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy oraz przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.¹⁻³

Obecna standardowa terapia

Wybór odpowiedniej metody leczenia NDRP zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne, w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi jak radio- lub chemo- terapia przed- lub pooperacyjna. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.¹⁻⁷

U około 60-70% chorych na NDRP wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP (uogólnienie choroby lub miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub węzłowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie i/lub naciekaniami struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.¹⁻⁷

Celem chemioterapii jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia (założenie paliatywne). W przypadku chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP – zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie – obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyna, karboplatyna). Leczenie powinno obejmować 3-4 cykle, a u chorych ze stwierdzoną regresją w wyniku zastosowanego postępowania zalecana jest kontynuacja leczenia do 6 cykli. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka *vinca minor* (windezyna, winblastyna), fosfamid, mitomycyna, taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina i winorelbina, a z grupy leków wykazujących działanie ukierunkowane selektywnie na tkankę nowotworową – drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epithelial growth factor receptor* – EGFR) – erlotynib i gefitynib.¹⁻⁷ Spośród wymienionych substancji w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dla rozpoznania C 34 są obecnie finansowane: pemetreksed (z grupy analogów kwasu foliowego), cisplatyna i karboplatyna (z grupy pochodnych platyny), gemcytabina (z grupy analogów pirymidyny), winorelbina i winblastyna (z grupy alkaloidów *vinca*), izofosfamid (z grupy cytotatyków alkilujących), docetaksel i paklitaksel (z grupy cytotatyków III generacji) oraz erlotynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR).

Po okresie remisji lub stabilizacji choroby u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co często jest wskazaniem do podejmowania leczenia jedynie objawowego. W grupie pacjentów, u których po pierwotnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny uzyskuje się odpowiedź obiektywną, czas do progresji choroby od momentu wcześniej zakończonego leczenia wynosi ≥ 3 miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.¹⁻⁷

Opis świadczenia

W ramach ocenianego świadczenia interwencję leczniczą stanowi wykorzystanie gefitynibu (Iressa®) w leczeniu niedrobnokomórkowego rak płuca (NDRP) – I linia.

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor EGF) oraz jego receptor (ang. Epidermal Growth Factor Receptor EGFR) zostały uznane za czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR (głównie w eksonach 19 i 21) w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i nasilającym proces powstawania przerzutów. Gefitynib jest wybiórczym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, enzymu znajdującego się w wewnątrzkomórkowej domenie receptora, odpowiedzialnego za biochemiczne przekazanie sygnału aktywującego do wnętrza komórki, który ostatecznie trafia do jądra komórkowego i moduluje transkrypcję DNA. Gefitynib blokuje miejsce

katalityczne kinazy tyrozynowej EGFR (konkuruje z ATP) i uniemożliwia dalsze przekazywanie sygnału. Mutacje aktywujące w EGFR ułatwiają przyłączenie inhibitorów (np. gefitynibu).

Produkt Iressa® (gefitynib) ma postać powlekanych tabletek po 250 mg substancji czynnej. Podawany jest raz dziennie o tej samej porze przez 28 dni. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na świecie zostało wydane w maju 2003 (FDA). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej zostało wydane 24.06.2009. Gefitynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK. Sama nadekspresja białka receptorowego nie jest wystarczającym wskazaniem.

Aktualnie, gefitynib w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca finansowany jest jako świadczenie z zakresu chemioterapii niestandardowej.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej, zawierającą wyniki systematycznego przeglądu badań klinicznych. Wyszukano badania porównujące bezpośrednio i pośrednio gefitynib z chemioterapią w populacji z mutacją EGFR. Wyszukano również badania porównujące dwulekowe schematy chemioterapii w populacji bez mutacji, w celu wykonania porównań pośrednich. Na podstawie opinii eksperta klinicznego autorzy uznali, że „obecność mutacji EGFR nie wpływa na skuteczność chemioterapii standardowej opartej na schemacie dwulekowym”. Jednak w badaniach First-SIGNAL oraz IPASS brali udział przedstawiciele rasy żółtej, w większości kobiety, niepalące. W takiej populacji występowanie mutacji aktywującej EGFR jest znacząco częstsze niż w populacjach z pozostałych włączonych badań, co może mieć istotny wpływ na wiarygodność przedstawionych wyników, zwłaszcza z porównań pośrednich. Ponadto badanie First-SIGNAL nie zostało do tej pory opublikowane w czasopiśmie recenzowanym, co dla Rady stanowi istotne ograniczenie jego wiarygodności.

Kryteria włączenia do analizy skuteczności klinicznej spełniły dwa badania: IPASS (najliczniejsze) – porównujące bezpośrednio gefitynib vs paklitaksel z kaboksyplatyną (PAKLI+KARBO) i First-SIGNAL – porównujące gefitynib vs gemcytabina z cisplatyną (GEM+CIS). Do porównań pośrednich gefitynibu z dwulekowymi schematami chemioterapii zakwalifikowano 4 badania: Gebbia (2003), Langer (2007), Scagliotti (2002) i Schiller (2002). Pozwoliło to na ocenę skuteczności gefitynibu w porównaniu ze schematami GEM+CIS (dla zweryfikowania wiarygodności wyników badania First-SIGNAL) oraz WIN+CIS (za pośrednictwem PAKLI+KARBO i GEM+CIS). W badaniu IPASS wykazano istotną statystycznie przewagę gefitynibu nad PAKLI+KARBO pod względem czasu wolnego od progresji (HR = 0,48; 95%CI [0,36; 0,64]). Wyniki porównań bezpośredniego i pośredniego (za pośrednictwem PAKLI+KARBO) dla GEF vs GEM+CIS są zbieżne pod względem punktu końcowego „kontrola choroby” (brak różnic między porównywanymi terapiami) i „obiektywna odpowiedź na leczenie” (statystycznie istotna różnica na korzyść GEF). W żadnej z analiz nie wykazano przewagi gefitynibu pod względem przeżycia całkowitego (OS).

Na początku 2011 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił uzupełnienie wcześniej przesłanych materiałów, dostarczając następujące publikacje: Mitsudomi (2010) GEF vs CIS+DOC oraz Maemondo (2010) GEF vs PAKLI+KARBO. Dotyczyły one populacji japońskiej z wcześniej rozpoznanymi mutacjami aktywującymi EGFR, z rozpoznanym typem histologicznym gruczolakoraka, w większości osób niepalących, z przewagą kobiet. W porównaniu GEF vs CIS+DOC czas do wystąpienia progresji (PFS) wynosił dla grupy GEF 9,2 miesiąca (95%CI [8,0-13,9]) i był znacząco dłuższy niż dla grupy CIS+DOC (6,3 miesiąca; HR 0,489; 95%CI [0,336-0,710]; p<0,0001). W porównaniu GEF vs PAKLI+KARBO PFS w populacji leczonej GEF wynosił 10,8 miesiąca vs 5,4 miesiąca dla leczonych PAKLI+KARBO (HR 0,30; 95%CI [0,22;0,41]; p<0,001). Wykazano również przewagę gefitynibu w odpowiedzi na leczenie: 73,7% vs 30,3 (p<0,001).¹⁰

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi gefitynibu, stwierdzonymi u ponad 20% pacjentów, są biegunka oraz objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Mają one najczęściej przebieg lekki (1 lub 2 stopień CTC). Działania niepożądane występują najczęściej podczas pierwszego miesiąca leczenia i zwykle są odwracalne. U 8% pacjentów występują ciężkie działania niepożądane (3 lub 4 stopień CTC). Około 3% pacjentów musi zaprzestać leczenia z powodu silnych działań niepożądanych. U 1,3% pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc, często o przebiegu ciężkim. Stwierdzono przypadki zgonu z powodu tego działania niepożądanego. Gefitynib w porównaniu z dwulekowymi schematami leczenia rzadziej powodował: nudności/wymioty, anemię, gorączkę neutropeniczną, neutropenię, trombocytopenię oraz osłabienie. Działania niepożądane gefitynibu koncentrują się wokół objawów skórnych.^{10,11}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę i jej krytycznej weryfikacji. Przedstawiona analiza spełniała większość kryteriów prawidłowej oceny świadczeń opieki zdrowotnej, choć nie wszystkie założenia zostały jasno przedstawione i uzasadnione, co uznano jednak za niewpływające na wyniki w sposób uniemożliwiający ich wykorzystanie.

Przedstawiono porównanie gefitynibu względem cisplatyny z gemcytabiną (CIS+GEM), oraz gefitynibu względem cisplatyny z winorelbiną (CIS+WIR) w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP w stopniu III B i IV. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta. Założony horyzont czasowy wyniósł 8,75 miesiąca, co w przypadku nowotworu z tak złym rokowaniem uznano za zasadne. Nie stosowano dyskontowania. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów użyteczności.

W analizie uwzględniono: koszt premedykacji, koszt leków, koszty świadczeń podstawowych i wspomagających, koszt leczenia działań niepożądanych. Dodatkowo do analizy został włączony koszt testu diagnostycznego wykrywającego mutacje w genie EGFR. Jego finansowanie zostało rozważone w 2 scenariuszach:

- Opcja I – koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR ponosi podmiot odpowiedzialny, cena gefitynibu wyższa (██████ za tabletkę);
- Opcja II – koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR ponosi NFZ, cena gefitynibu niższa (wynosi ██████ za tabletkę).

Cena testu została oszacowana na 400 PLN. W opinii Rady opcja II jest bardziej uzasadniona, gdyż zapobiega potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku; pozostałe przedstawione tu wyliczenia dotyczą tej opcji.

Stosowanie gefitynibu jest droższe niż cisplatyny z gemcytabiną oraz cisplatyny z winorelbiną, co wynika głównie z ceny leku. W przypadku stosowania schematów CIS+GEM i CIS+WIN istotny składnik ceny (30-50%) stanowią koszty leczenia działań niepożądanych. Zastosowaną w analizie ekonomicznej miarą efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY). W zastosowanym horyzoncie czasowym uzyskane efekty zdrowotne wyniosły: 0,455 (ok. 5 mies) dla GEF, 0,262 (ok. 3 mies) dla CIS+GEM i 0,247 (ok. 3 mies) dla CIS+WIN. Oszacowane w analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego inkrementalne współczynniki użyteczności kosztów wyniosły: ICUR ok. ██████ PLN dla GEF vs CIS+GEM i ICUR ok. ██████ PLN dla GEF vs CIS+WIN. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wynik końcowy miały takie parametry jak krotność występowania działań niepożądanych (w obliczeniach założono iż każde może wystąpić tylko raz) oraz przyjęte zmiany użyteczności wywołane wystąpieniem działań niepożądanych. Zmienność wywołana zmianą tych parametrów może zmieniać parametr ICUR o prawie 40%.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyliczenia populacji objętej leczeniem przedstawione przez podmiot odpowiedzialny. Wariant prawdopodobny – 753, wariant minimalny – 603 oraz wariant maksymalny – 904. Własne szacunki przedstawił również NFZ (1470 pacjentów) i eksperci

(100-500 pacjentów). Wyliczone inkrementalne koszty wprowadzenia gefitynibu w miejsce aktualnie stosowanych schematów wynoszą ok. █████ zł (od █████ zł dla populacji minimalnej do █████ zł dla populacji maksymalnej).¹⁰

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
2. Krzakowski (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009.
3. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419
4. Jassem J. et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2007; 57 (6): 71–78
5. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
6. Wojciechowska U. et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.
8. Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica – Wydawnictwo Medyczne, 2009 Gdańsk.
9. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. et al. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu. *Journal of Oncology* 2005, 55(2)
10. Raport nr. AOTM-OT-0441 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynig (Iressa®) - I linia leczenia”
11. .Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa