

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



SOTORASIB (LUMYKRAS®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI KRAS p.G12C

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 12.07.2022

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.


Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
1.2. Uzasadnienie celu analizy	6
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Świat i Europa.....	10
2.2.2. Polska	10
2.3. Etiologia i patogenez.....	13
2.3.1. Rola genów KRAS	13
2.4. Rozpoznanie.....	15
2.4.1. Etapy diagnozowania	15
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	16
2.4.3. Stan sprawności pacjenta	16
2.4.4. Badania molekularne i immunohistochemiczne	16
2.5. Przebieg i rokowanie	17
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	21
2.7. Metody leczenia.....	23
2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	25
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	27
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	29
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	29
4.1.1. Program lekowy B.6.....	29
4.1.2. Katalog chemioterapii.....	30
4.2. Rekomendacje finansowe	32
4.3. Proponowany program lekowy	33
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	38
5.1. Program lekowy B.6	38
	
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	40
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej	40
6.2. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej	40
6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	41

6.4. Wnioski	42
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	43
7.1. Populacja docelowa.....	43
7.2. Interwencja	43
7.3. Komparatory	43
7.4. Punkty końcowe	45
7.5. Metodyka	45
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW	46
8.1. Sotorasib	46
8.2. Docetaksel.....	48
8.3. Nintedanib	51
9. BIBLIOGRAFIA	54
10. SPIS TABEL, WYKRESÓW, RYSUNKÓW.....	60
ANEKS A. SKALA TNM (OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY)	62

Indeks skrótów

ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa (<i>Protooncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie sotorasibu (produkt leczniczy Lumykras®) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu NDRP w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego opcji stosowanych w leczeniu NDRP w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania sotorasibu,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia NDRP w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać sotorasib w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem
7. definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak płuca jest drugim – zaraz po nowotworach piersi i nowotworach gruczołu krokowego – najczęściej występującym odpowiednio wśród kobiet oraz u mężczyzn nowotworem [1, 2]. W 2019 roku z powodu raka płuca zmarło w Polsce ponad 23 tys. osób, co stanowiło najczęstszą przyczynę zgonu wśród kobiet i mężczyzn chorujących na nowotwory (odpowiadającą za odpowiednio 18% i 27% zgonów) [2]. Zgodnie z prognozami przedstawianymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych nowotwór złośliwy płuca w 2029 roku nadal będzie dominującym nowotworem w Polsce pod względem zachorowań [3]. U większości chorych, bo u około 80% pacjentów diagnozowany jest niedrobnokomórkowy typ raka płuca (NDRP) [4–11]. Poza kosztami zdrowotnymi i medycznymi rak płuca przyczynia się do poważnych obciążeń ekonomicznych, w tym m.in. wysokich kosztów pośrednich związanych z absencją chorobową pacjentów [12].

Jednym z wyzwań związanych z nowotworem płuca jest jego późne wykrywanie – około 80% pacjentów w Polsce jest diagnozowanych w stadium lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym lub rozsiały, które charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem. Jedynie kilkanaście procent pacjentów z zaawansowanym stadium raka płuca przeżywa w Polsce 5 lat [13]. Sytuację związaną z diagnostyką

raka płuca pogorszyła pandemia COVID19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) wywołana zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). W okresie pandemii większość oddziałów pulmonologicznych szpitali została przekształcona na oddziały *covidowe*, co znacznie utrudniło możliwości szybkiego diagnozowania pacjentów w kierunku nowotworu płuca [14].

Według specjalistów oraz opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej każdy pacjent rozpoczynający ścieżkę diagnostyczną w kierunku raka płuca powinien mieć przeprowadzone badania obejmujące poza badaniami patomorfologicznymi także badania molekularne. Niestety u wielu pacjentów w Polsce rak płuca często nie jest w pełni diagnozowany pod względem molekularnym, a jeżeli badania molekularne są przeprowadzane, to czas oczekiwania na ich wyniki jest bardzo długi. W efekcie pacjentom podawana jest niewymagająca uprzedniej diagnostyki molekularnej chemioterapia, pomimo tego, że jest uznawana za najmniej skuteczne i bardzo toksyczne leczenie [12]. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na rosnącą wiedzę na temat diagnostyki chorób onkologicznych. W celu poprawy i zwiększenia rozpowszechnienia diagnostyki, w tym diagnostyki molekularnej wprowadzane i planowane są różne projekty o zasięgu ogólnopolskim, jak m.in. Krajowa Sieć Onkologiczna [15].

Identyfikacja zmian molekularnych występujących w komórkach nowotworowych umożliwia zastosowanie odpowiedniego leczenia ukierunkowanego molekularnie [14, 16, 17]. Do tej pory poznano wiele zaburzeń molekularnych, które uczestniczą w karcinogenezie raka płuca – są to m.in. mutacje EGFR i rearanżacje ALK i ROS1. Obecnie pacjenci z tymi zaburzeniami mają dostęp w Polsce do leczenia w ramach realizowanego programu lekowego B.6. [12, 18]. Poza leczeniem ukierunkowanym molekularnie w ramach programu lekowego dostępna jest również immunoterapia. Należy podkreślić, że immunoterapia zyskała w ostatnim okresie na znaczeniu w 1. linii terapii systemowej. Wzrost tego znaczenia należy tłumaczyć m.in. poszerzeniem refundacji dla pembrolizumabu (poszerzenie refundacji obowiązuje od 1 stycznia 2021 roku) co przełożyło się na niemal 2,4-krotny wzrost liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem już w pierwszym roku po poszerzeniu zakresu jego wskazań refundacyjnych (z 976 pacjentów w 2020 roku do 2 335 pacjentów w 2021 roku) [12, 19–21].

Znanymi już od lat 80-tych zmianami molekularnymi występującymi u 25–33% pacjentów z NDRP są mutacje genu KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog*). Mutacja punktowa KRAS p.G12C to najczęściej występująca mutacja KRAS – stanowi około 40% wszystkich mutacji KRAS, co przekłada się na jej występowanie u około 13% pacjentów z NDRP [22–24]. Niestety mimo długoletniej wiedzy i rozpoznania mutacji KRAS, do tej pory pacjenci z NDRP nie mieli dostępu do leczenia ukierunkowanego na tę aberrację cyto-genetyczną.

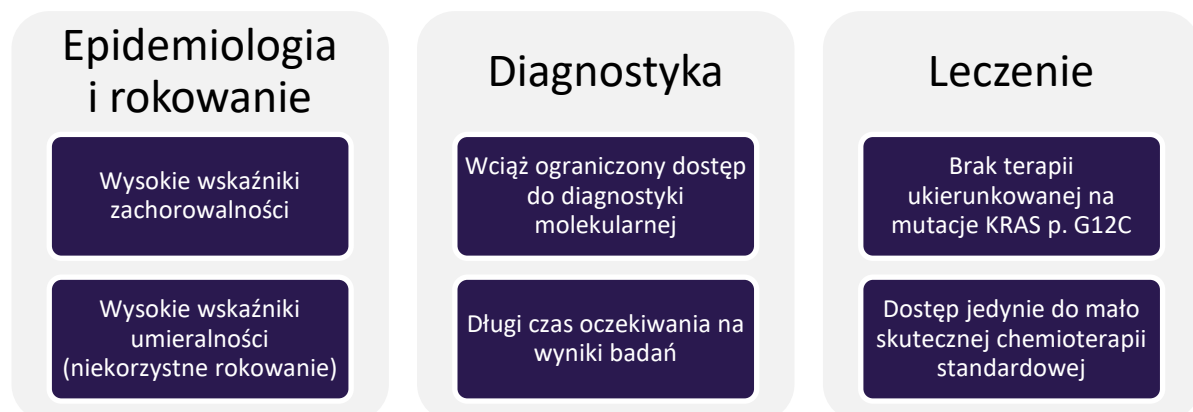
Przełomem stał się zarejestrowany w styczniu 2022 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) sotorasib (produkt leczniczy Lumykras®). Sotorasib jest pierwszym w swojej klasie, silnym i wysoce selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem, który kowalencyjnie i nieodwracalnie wiąże się z konkretnym aminokwasem KRAS G12C, powodując jego inaktywację, co w konsekwencji blokuje sygnalizację i przeżywalność komórek nowotworowych, hamuje wzrost

komórek i wywołuje selektywną apoptozę, doprowadzając do regresji nowotworu płuca. Wskazanie rejestracyjne sotorasibu obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego [25].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) przed rejestracją (maj 2021 roku) nadała sotorasibowi w grudniu 2020 roku status terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy*), co oznaczało, że lek może wykazywać znaczną poprawę w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych w porównaniu z dostępną terapią uznana za aktualny standard postępowania terapeutycznego (SoC, ang. *standard of care*). Leki o statusie terapii przełomowej oceniane są w przyspieszonym trybie, gdyż dotyczą leków przeznaczonych do leczenia ciężkich stanów klinicznych, dla których dostępne dowody naukowe wskazują na możliwość uzyskania znaczącej poprawy stanu zdrowia chorego [26, 27]. Zaletą sotorasibu jest doustne podanie co może mieć szczególne znaczenie przy przestrzeganiu zaleceń przyjmowania terapii oraz samej wygody pacjenta. Dla porównania, forma podawania leków chemioterapeutycznych m. in. docetakselu to wlew dożylny wymagający czasu i odpowiednich warunków szpitalnych [25, 28].

Skuteczność sotorasibu potwierdzają wyniki jednoramiennego badania II fazy o akronimie CodeBreak100 przeprowadzonego u pacjentów z mutacją KRAS p.G12C leczonych w 2. i kolejnych liniach terapii NDRP. Odpowiedź obiektywną na leczenie sotorasibem uzyskała ponad 1/3 pacjentów (41%), podczas gdy w przypadku stosowania chemioterapii (monoterapii docetaksemem) odpowiedź uzyskuje jedynie kilkanaście procent pacjentów [29, 30]. Co więcej, obserwowane odpowiedzi na leczenie miały charakter długotrwały – mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11,1 miesiąca [29–31]. Wyniki badania CodeBreak100 obejmujące długą, ponad 2-letnią medianę okresu obserwacji wskazują, że pacjenci stosujący sotorasib uzyskali medianę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji równą odpowiednio 12,5 miesiąca oraz 6,3 miesiąca [31]. Stosowanie sotorasibu wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa czego wyrazem był m.in. niski odsetek pacjentów zaprzestających leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo sotorasibu przełożyło się także na zachowanie stabilnej jakości życia u leczonych pacjentów [32].

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

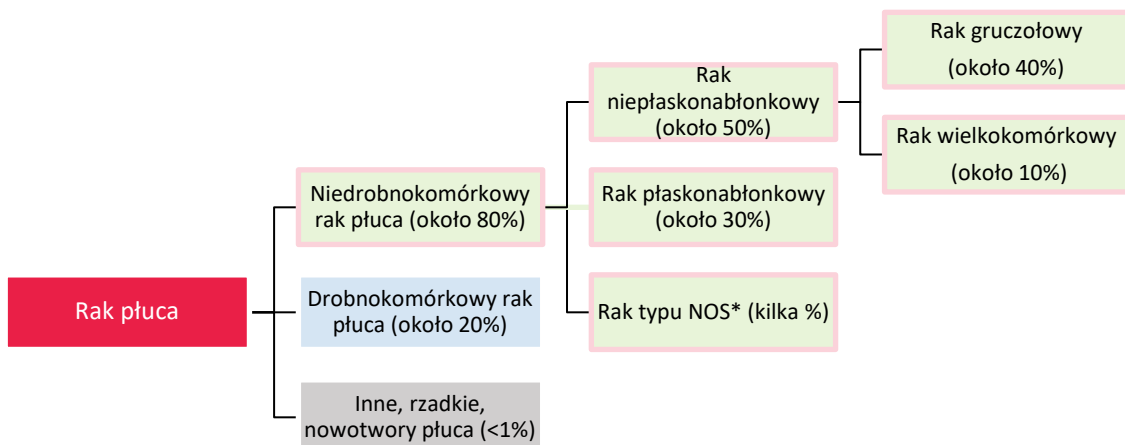
Rak płuca (ang. *lung cancer*) to oskrzelopochodny nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka dróg oddechowych [33]. Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD 10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) rak płuca przypisywany jest do kodu C34 [34]. Według opracowanej w 2018 roku i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD w wersji 11 (ICD-11) raka płuca klasyfikuje się do kodu 2C25 [35]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small lung cancer*) jest jednym z dwóch (obok raka drobnokomórkowego) głównych typów raka płuca. NDRP stanowi około 80% przypadków raka płuca. Wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- rak gruczolowy nazywany także gruczolakorakiem (ang. *adenocarcinoma*), stanowiący około 45% wszystkich przypadków raka płuca,
- rak wielkokomórkowy stanowiący około 10% wszystkich przypadków raka płuca,
- rak płaskonabłonkowy stanowiący około 40% wszystkich przypadków raka płuca,
- rak nieokreślony (NOS, ang. *not otherwise specified*), którego występowanie jest kilkuprocentowe (nie przekracza 10% wszystkich przypadków raka płuca) [36].

Najczęstszymi mutacjami występującymi u pacjentów z NDRP są mutacje KRAS (ang. *Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog*). U około 13% chorych z NDRP występuje jeden z podtypów tej mutacji – mutacja punktowa KRAS p.G12C, która polega na zamianie glicyny na cysteinę w kodonie 12 [23].

Rysunek 2.

Klasyfikacja raka płuca. Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2019 [36, 37]



*Rozpoznawany w przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, oraz innych badań.

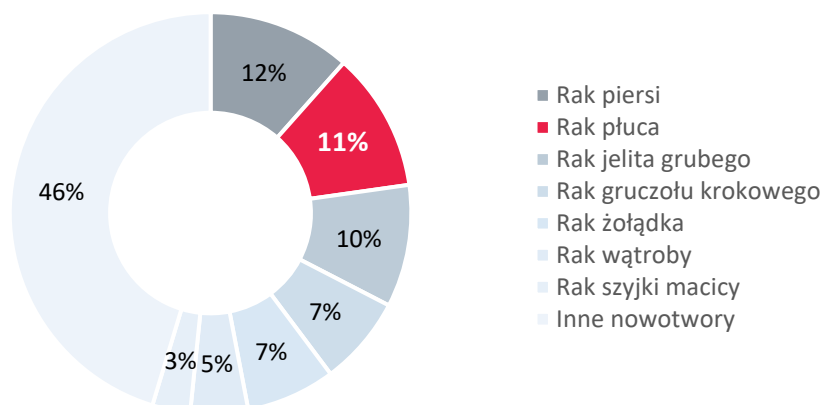
2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Zgodnie z danymi przedstawianymi w bazie GLOBOCAN – opracowanej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC; ang. *International Agency for Research on Cancer*) w 2020 roku na całym świecie odnotowano 2,2 mln nowych zachorowań na raka płuca (11% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory; Wykres 1). W tym samym roku z powodu raka płuca zmarło 1,8 mln osób (18% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami) [38].

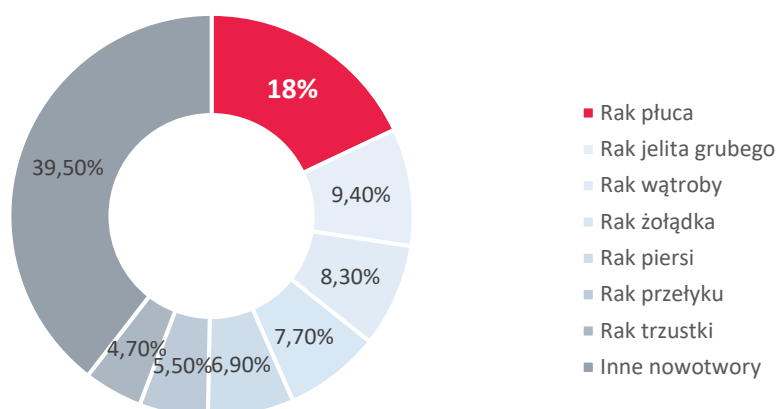
Wykres 1.

Udział zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe na świecie wg GLOBOCAN 2020 [39]



Wykres 2.

Udział zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe na świecie wg GLOBOCAN 2020 [39]



2.2.2. Polska

2.2.2.1. CHOROBY

Prezentowane w publikacji Wojciechowska 2020 [40] bazujące na Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) dane uwzględniające pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C34) jak również

pacjentów z rakiem tchawicy (ICD-10 C33) wskazują, że raportowana w 2018 roku 5- i 10-letnia chorobowość na oba nowotwory wynosiła odpowiednio prawie 50 tysięcy oraz ponad 61 tysięcy (Tabela 1).

Tabela 1.
Chorobowość na raka tchawicy i raka płuca (ICD-10 C33 i C34) w Polsce w 2018 roku (KRN) [40]

Płeć	Chorobowość (liczba przypadków)	
	5-letnia	10-letnia
Kobiety	19 213	23 993
Mężczyźni	30 449	37 274
Razem	49 662	61 267

2.2.2.2. ZACHOROWALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ

Według danych raportowanych przez KRN w 2019 roku w Polsce odnotowano ponad 22 tysiące nowych przypadków zachorowań na raka płuca. W tym samym roku na raka płuca zmarło w Polsce ponad 23 tysiące osób. Biorąc pod uwagę zakładany na około 80% udział NDRP w ogólnej liczbie przypadków raka płuca można oszacować, że w Polsce w 2019 roku NDRP rozpoznano u około 18 tysięcy pacjentów, a pacjentów, którzy zmarli z powodu NDRP było prawie 18,5 tysiąca (Tabela 2, Tabela 3).

Zestawienie polskich i europejskich danych epidemiologicznych przedstawianych przez GLOBOCAN, wskazuje, że polskie wskaźniki zachorowalności jak i umieralności na raka płuca są wyraźnie wyższe w porównaniu ze średnimi danymi dla Europy (Wykres 3).

Tabela 2.
Zachorowania na raka płuca (ICD 10:C34) wśród polskich pacjentów w 2019 roku (KRN) [1]

Płeć	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków	
		Rak płuca	NDRP**
Kobiety	27,60	8469	6775
Mężczyźni	58,08	13 802	11 042
Razem	40,53	22 271	17 817

*Standaryzacja: populacja Europy.

**Obliczenia własne na podstawie szacunków, że NDRP stanowi ok. 80% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca.

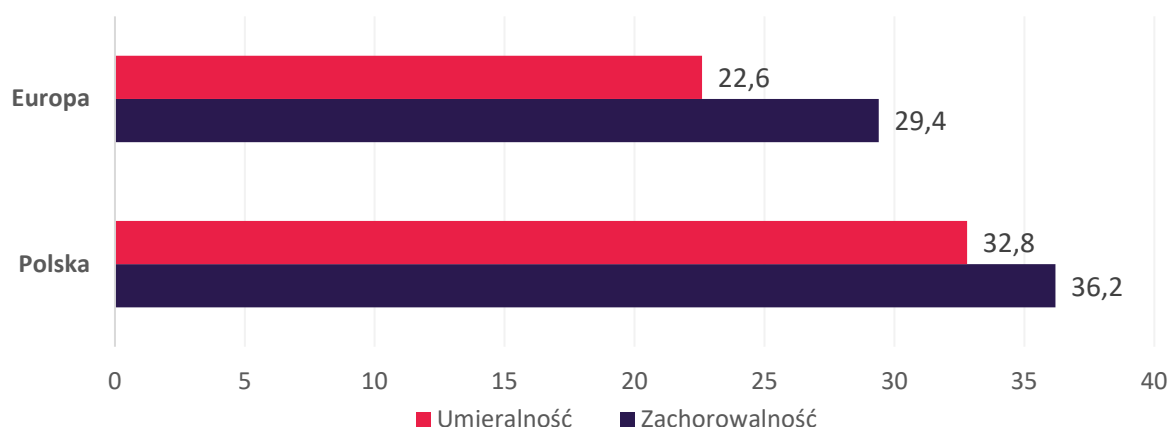
Tabela 3.
Zgony na raka płuca (ICD-10:C34) wśród polskich pacjentów w 2019 roku (KRN) [1]

Płeć	Wskaźnik standaryzowany (na 100 tys.)*	Liczba przypadków	
		Rak płuca	NDRP**
Kobiety	25,78	8205	6564
Mężczyźni	62,66	14 902	11 922
Razem	41,23	23 107	18 486

*Standaryzacja: populacja Europy.

**Obliczenia własne na podstawie szacunków, że NDRP stanowi ok. 80% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca.

Wykres 3.
Współczynnik zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD 10: C34) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2020 [39]



ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*)

W komórkach nowotworowych raka płuca stwierdzone są zaburzenia o podłożu molekularnym, w tym m.in.: mutacje EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*), rearanżacje ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), rearanżacje ROS1 (receptorowa kinaza tyrozynowa, ang. *receptor tyrosine kinase*) czy mutacje KRAS (ang. *Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog*). Na podstawie aktualnej wiedzy uznaje się, że ww. mutacje i rearanżacje mają charakter wykluczający się. Ewentualne przypadki współwystępowania np. mutacji KRAS i mutacji EGFR lub rearanżacji ALK są bardzo rzadkie (kilka przypadków w dostępnej literaturze) [41–44].

Według zebranych danych literaturowych mutacja w genie KRAS występuje u około 25–33% pacjentów z NDRP (Tabela 4). Mutacja KRAS p. G12C jest najczęstszą mutacją KRAS i stanowi około 40% wszystkich mutacji KRAS, co z kolei przekłada się na występowanie mutacji KRAS p.G12C u około 13% pacjentów z NDRP [45] (Tabela 5).

Tabela 4.
Częstość występowania mutacji KRAS u pacjentów z NDRP

Źródło danych	Kraj	Okres badania	Odsetek pacjentów z mutacją KRAS
Ganior 2013 [46]	Stany Zjednoczone	03.2009–06.2012 r.	27,6%
Dearden 2013 [22]	Europa, Ameryka Północna, Australia	Dane zebrane przed 2012 r.	24,6%
Biernacka 2016 [47]	Stany Zjednoczone	05.2013–09.2015 r.	32,7%*
Ruppert 2020 [48]	Francja	04.2012–04.2013 r.	26,2%
Vavala 2021 [24]	Włochy	05.2017–10.2017 r.	33,1%

*Pacjenci wyłącznie z NDRP o typie raka gruczołowego

Tabela 5.
Częstość występowania mutacji KRAS p.G12.C wśród u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS

Źródło danych	Kraj	Okres badania	Odsetek pacjentów z mutacją KRAS p.G12C
Arbour 2018 [49]	Stany Zjednoczone	01.2014–10.2016 r.	44,0%*

Źródło danych	Kraj	Okres badania	Odsetek pacjentów z mutacją KRAS p.G12C
Aredo 2019 [50]	Stany Zjednoczone	01.2015–12.2017 r.	39,4%*
Garrasino 2011 [51]	Włochy	11.2007–02.2013 r.	39%
Biernacka 2016 [47]	Stany Zjednoczone	05.2013–09.2015 r.	41,0%**
Ruppert 2020 [48]	Francja	04.2012–04.2013 r.	41,5%

*Całą populacją pacjentów z badania obejmowała pacjentów z mutacją KRAS.

**Pacjenci wyłącznie z NDRP w typie histologicznym raka gruczołowego.

2.3. Etiologia i patogeneza

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca, w tym NDRP jest czynne lub bierne palenie tytoniu. Substancje rakotwórcze wchodzące w skład dymu tytoniowego odpowiadają za 85–95% zachorowań na raka płuca w Polsce. Według szacunków osoba paląca papierosy ma około 60-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuca [13]. Bierne palenie tytoniu również wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka płuca w porównaniu z osobami bez ekspozycji na dym tytoniowy. Szacuje się, że ok. 20–50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu [33].

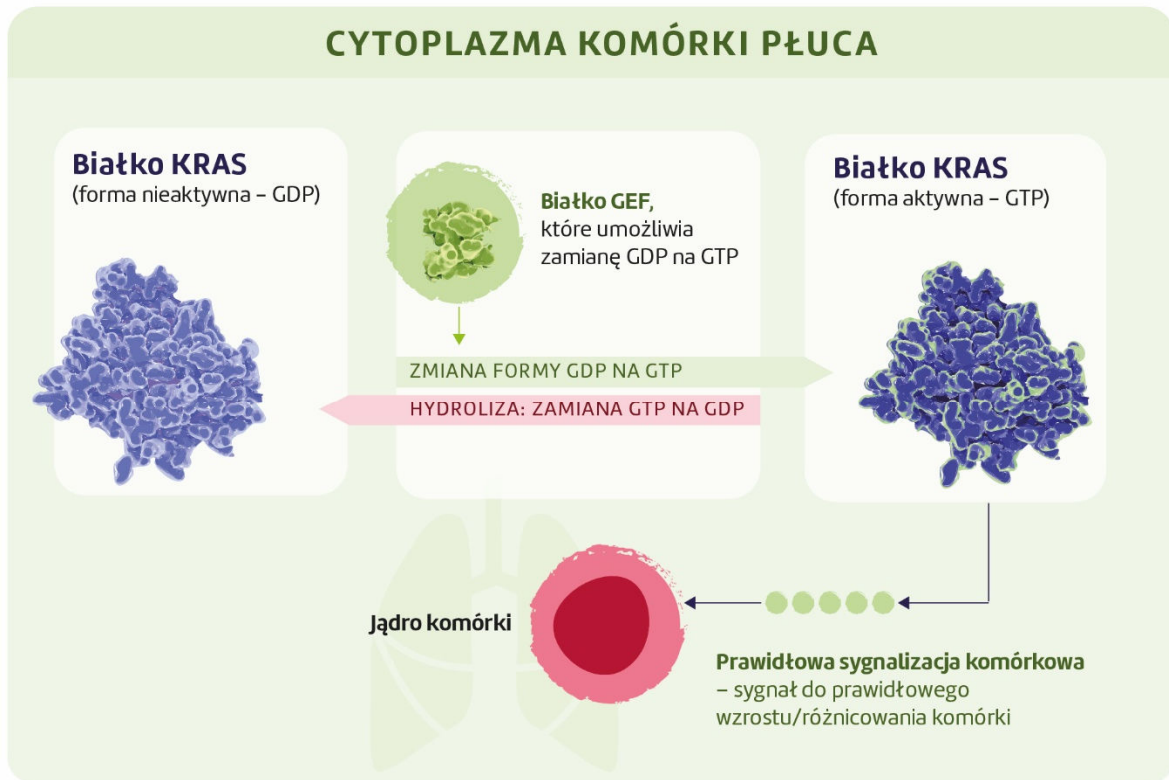
Wpływ na wystąpienie raka płuc mają także określone fizyczne lub chemiczne czynniki środowiskowe jak również czynniki genetyczne. Wśród czynników środowiskowych zwiększone ryzyko raka płuca ma miejsce w wyniku narażenia na takie substancje jak np. radon, nikiel, chrom, arsen lub azbest [33].

2.3.1. Rola genów KRAS

Geny KRAS należą do rodziny protoonkogenów RAS. Produktem działania genów KRAS są białka G (GTPazy), które pośredniczą w przekazywaniu sygnałów z receptorów powierzchniowych komórki do jej wnętrza, wpływając w ten sposób na jej prawidłową proliferację i dojrzewanie. W prawidłowym procesie sygnalizacyjnym do białka KRAS wiąże się GTPaza aktywując białko i promując kolejne efekторы szlaku sygnalizacyjnego. GTPaza jest następnie hydrolizowana do GDP, a białko KRAS jest dezaktywowane (Rysunek 3). Występowanie mutacji G12C prowadzi do upośledzenia hydrolizy GTPazy, co powoduje ciągłą aktywację procesu sygnalizacyjnego komórki, a co za tym idzie niekontrolowaną proliferację i proces nowotworzenia (Rysunek 4) [52–54].

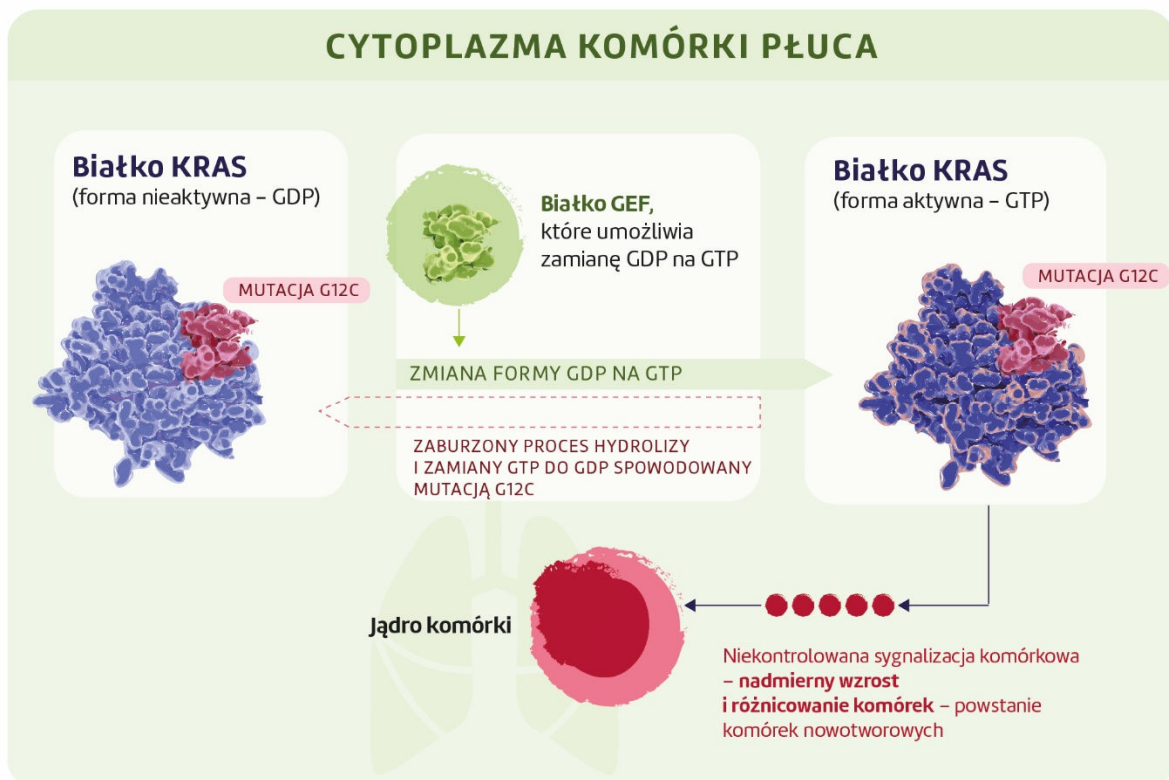
Obecność mutacji KRAS w NDRP jest często związana z paleniem tytoniu oraz występowaniem raka gruczołowego. Mutacja KRAS p.G12C, będąca najczęstszym rodzajem mutacji KRAS w NDRP prowadzi do nieprawidłowej zamianie aminokwasu glicyny w cysteinę. Mutacje KRAS bardzo rzadko współwystępują z innymi mutacjami lub rearanżacjami genetycznymi występującym w NDRP [45].

Rysunek 3.
Prawidłowe funkcjonowanie białek KRAS w komórkach płuca (opracowanie własne na podstawie [25, 54, 55])



GEF – białko umożliwiające wymianę GDP na GTP (ang. *guanine nucleotide exchange factor*)

Rysunek 4.
Działanie białek KRAS z mutacją G12C w patogenezie raka płuca (opracowanie własne na podstawie [25, 54, 55])



GEF – białko umożliwiające wymianę GDP na GTP (ang. *guanine nucleotide exchange factor*)

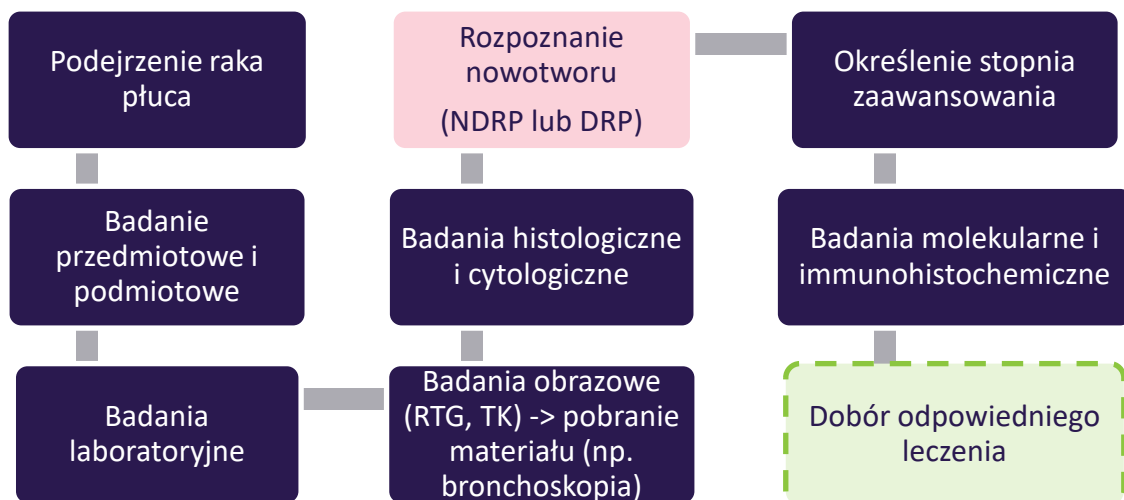
2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Etapy diagnozowania

Diagnostykę raka płuca rozpoczyna badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta. W trakcie badania podmiotowego lekarz przeprowadza wywiad w kierunku występowania objawów choroby oraz dokładnego określenia czynnego i biernego narażenia na czynniki ryzyka raka płuca takie jak m.in. dym tytoniowy, rodzinne występowanie nowotworów, ekspozycja na substancje szkodliwe. Badanie przedmiotowe osób z podejrzeniem raka płuca obejmuje m.in. ocenę objawów związanych ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela, powiększenia obwodów węzłów chłonnych, objawów obecności płynów w płucach, powiększenia wątroby i obecności objawów paranowotworowych. We wstępnej diagnostyce raka płuca przeprowadza się również badania laboratoryjne, w tym m.in. morfologię krwi i badanie ogólne moczu [36].

Następnym krokiem postępowania diagnostycznego w raku płuca jest przeprowadzenie badań obrazowych tj. rentgenografii (RTG) oraz tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. Po wykryciu podejrzanych zmian przeprowadzane są badania patomorfologiczne (badanie mikroskopowe) obejmujące ocenę histologiczną wycinka uzyskanego w ramach bronchofiberoskopii lub cytologiczną ocenę rozmazu, popłuczyn z oskrzeli i/lub cytobloku. Wyniki badania patomorfologicznego umożliwiają postawienie ostatecznej diagnozy raka płuca, w tym także określenie jego typu (NDRP lub DRP), podtypu, a także ocenę stopnia jego zaawansowania. Następnym krokiem w ścieżce diagnostycznej jest przeprowadzenie badań molekularnych i immunohistochemicznych umożliwiających dobór właściwego leczenia (Rysunek 5) [36].

Rysunek 5.
Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (opracowanie własne)



2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

Ocena zaawansowania raka płuca opiera się na systemie TNM, obejmującym 3 cechy:

- cechę T (ang. *tumor*) – oceniającą stan guza pierwotnego,
- cechę N (ang. *nodes*) – oceniającą stan regionalnych węzłów chłonnych,
- cechę M (ang. *metastases*) – oceniającą narządy, w których mogą być umiejscowione przerzuty [16].

Ocena powyższych cech umożliwia określenie stanu zaawansowania NDRP [36] (Aneks A, Tabela 26, Tabela 27).

2.4.3. Stan sprawności pacjenta

W toku diagnozowania raka płuca przeprowadza się ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda

Tabela 6.
Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór

Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

2.4.4. Badania molekularne i immunohistochemiczne

Współczesne postępowanie diagnostyczne w raku płuca obejmuje również przeprowadzenie badań molekularnych. Ocena biomarkerów molekularnych (m.in. mutacji EGFR, rearanżacji ALK i ROS1 czy obecności ekspresji liganda receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1; ang. *Programmed death protein 1 ligand*)) przeprowadzana jest w materiale tkankowym i cytologicznym lub z wykorzystaniem obecnego w krwi wolnego DNA (cfDNA; ang. *circulating free DNA*), tzw. biopsji płynnej [36].

Obecnie dostępnych jest wiele metod wykrywania zmian molekularnych. Wybór metody diagnostycznej uzależniony jest m.in. od ilości dostępnego materiału tkankowego. Ponadto

laboratorium powinno dysponować co najmniej dwoma alternatywnymi metodami diagnostycznymi, które umożliwiają niezależną weryfikację uzyskanych wyników. Stosowanymi w diagnostyce molekularnej nowotworu płuca technikami są m.in.:

- ilościowa łańcuchowa reakcja polimerazy (qPCR; ang. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR), zwana również jako PCR w czasie rzeczywistym (PCR; ang. *Real-time PCR*) – technika najczęściej stosowana w celach przesiewowych przed dokonywaniem badań z zastosowaniem technik wielkoskalowych,
- fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH; ang. *fluorescent in situ hybridization*) - rutynowa diagnostyka rearanżacji genowych np. rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK; ang. *Anaplastic kinase receptor*) lub protoonkogennej kinazy tyrozynowej ROS1 oraz technika weryfikacyjna względem innych technik,
- sekwencjonowanie następnej generacji (NGS; ang. *Next Generation Sequencing*) – technika przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej w raku płuca umożliwiającej jednoczesną detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, amplifikacje, fuzje genowe) w pojedynczym oznaczeniu [56].

Mutacje KRAS mogą być oznaczane poprzez zastosowanie techniki NGS jak również poprzez specjalnie dedykowane testy oparte na technice qPCR [56, 57]. Trzeba też zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku sekwencyjnego (etapowego) oznaczania zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych (EGFR, ALK, ROS1 oraz ekspresja PD-L1) z każdym kolejnym badaniem diagnostyka staje się utrudniona z powodu coraz mniejszej dostępności materiału tkankowego. Przy rozwoju dostępu do kolejnych terapii ukierunkowanych molekularnie wymagających wcześniejszej diagnostyki molekularnej i poszerzenia wachlarza badanych aberracji rozwiązaniem jest stosowanie testów równocześnie oznaczających wiele zaburzeń, jakim jest nowoczesne testowanie metodą NGS.

2.5. Przebieg i rokowanie

We wczesnym etapie przebieg NDRP jest bezobjawowy – w efekcie rzadkością jest postawienie diagnozy choroby na jej wczesnym etapie [58]. Wraz z rozwojem choroby pojawiają się objawy, które są wynikiem zwiększonej masy guza i zatykania dróg oddechowych, są to przede wszystkim:

- duszność,
- kaszel,
- chrypka,
- nawrotowe lub przedłużające się zapalenie płuc,
- zaburzenia połykania,
- niedodma,
- krwawienie z błon śluzowych dróg oddechowych,
- ból w klatce piersiowej,
- ból w barku,

- zespół żyły głównej górnej,
- zespół Hornera [36].

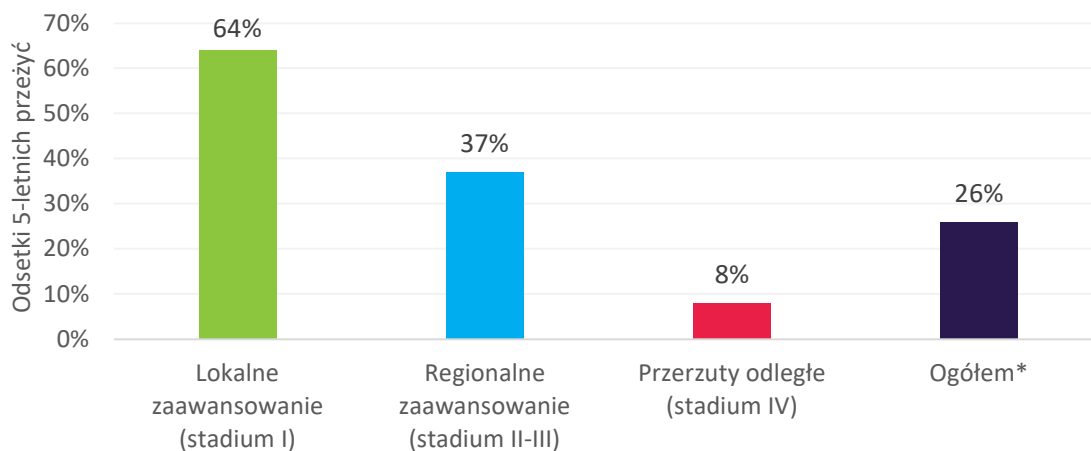
W trakcie postępu choroby pojawiają się również mniej specyficzne objawy takie jak:

- ból stawów,
- ogólne osłabienie,
- ubytek masy ciała,
- podwyższenie ciepłoty ciała,
- zaburzenia czucia powierzchniowego,
- objawy zakrzepowego zapalenia żył,
- inne objawy zespołów paranowotworowych [36].

Niezależnie od występowania różnego typu zaburzeń genetycznych, rokowanie w NDRP związane jest ze stadium zaawansowania choroby. Dane Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ACS; ang. *American Cancer Society*) obejmujące lata 2011–2017 wskazują, że odsetek 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP wynosi 26%. Biorąc pod uwagę poszczególne stadia zaawansowania, bardzo niekorzystnym rokowaniem charakteryzują się pacjenci w IV, przerzutowym stadium zaawansowania – jedynie 8% pacjentów z tej grupy przeżywa 5 lat [59].

Wykres 4.

Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem NDRP w zależności od stadium zaawansowania choroby [59]



*Niezależnie od stadium zaawansowania NDRP.

Dane w oparciu o statystyki pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w latach 2011–2017

Zgodnie z dostępną literaturą obecność mutacji KRAS w porównaniu z jej brakiem wiąże się z krótszym okresem wolnym od objawów choroby oraz z krótszym przeżyciem całkowitym [50, 60–64]. Dane przedstawione w metaanalizie 34 randomizowanych i 9 badań obserwacyjnych prezentujących skuteczność różnego typu leczenia¹ zaawansowanego lub przerzutowego NDRP wskazują, że obecność mutacji KRAS jest negatywnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do uzyskiwania przez pacjentów odpowiedzi na leczenie (HR = 0,38 [0,16; 0,63] dla porównania

¹ Najczęściej z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (32 badania), chemioterapii opartej na pochodnych platyny (13 badań) i chemioterapii z zastosowaniem docetakselu lub pemetreksedu (13 badań).

podgrupy pacjentów z obecną mutacją i bez obecnej mutacji KRAS). Metaanaliza uwzględniająca tylko badania randomizowane wykazała jednak, że obecność mutacji KRAS nie wpływa na wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i progresję choroby. Natomiast biorąc pod uwagę metaanalizę uwzględniającą tylko badania obserwacyjne wykazano, że występowanie mutacji KRAS wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka zgonu oraz progresji choroby w porównaniu z brakiem występowania mutacji KRAS (OS: HR = 1,71 [1,07, 2,84]; PFS: HR = 1,18 [1,02; 1,36]) [65].

W badaniu obserwacyjnym Svaton 2016 dotyczącym 127 pacjentów z NDRP, którzy w 2. lub 3. linii leczenia otrzymywali docetaksel lub pemetreksed wykazano, że mediana przeżycia u pacjentów z mutacją KRAS (N = 39, mediana 7,2 mies.) była krótsza w porównaniu z pacjentami bez mutacji KRAS (N= 90, mediana 16,2 mies.), a różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie (p = 0,008) [60].

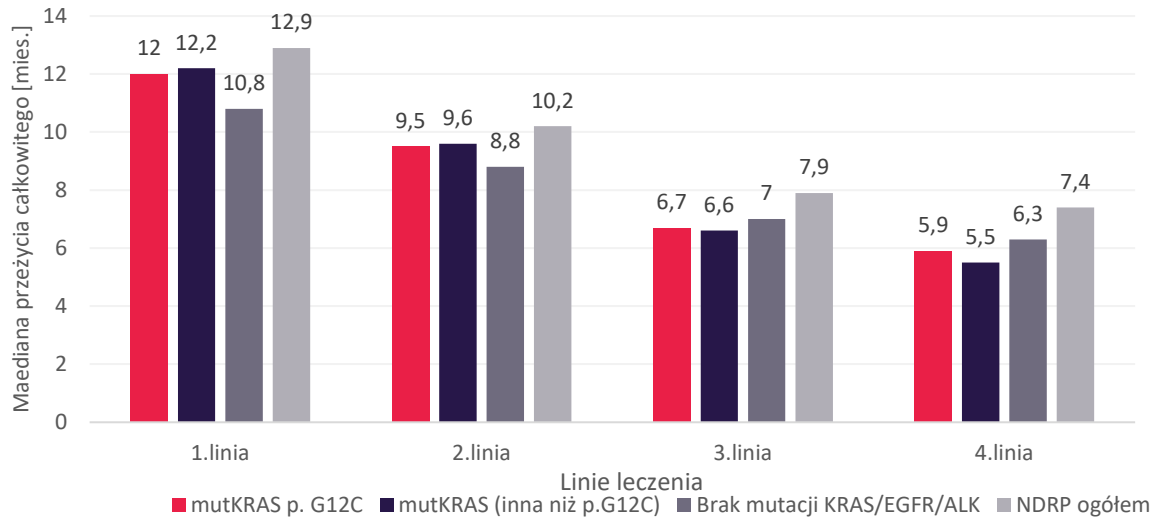
Ponadto w dokumencie brytyjskiej agencji NICE przedstawiającej ocenę sotorasibu zwrócono uwagę, że niekorzystne rokowanie występuje zwłaszcza u pacjentów obecnością mutacji KRAS p.G12C po niepowodzeniu 1. linii leczenia, dla których opcją leczenia jest przede wszystkim chemioterapia [66, 67].

Powyższe dane wskazują, że występowanie mutacji w genie KRAS w większości koreluje z niekorzystnymi efektami terapeutycznymi uzyskiwanymi w populacji NDRP, w tym w populacji leczonej docetakselem.

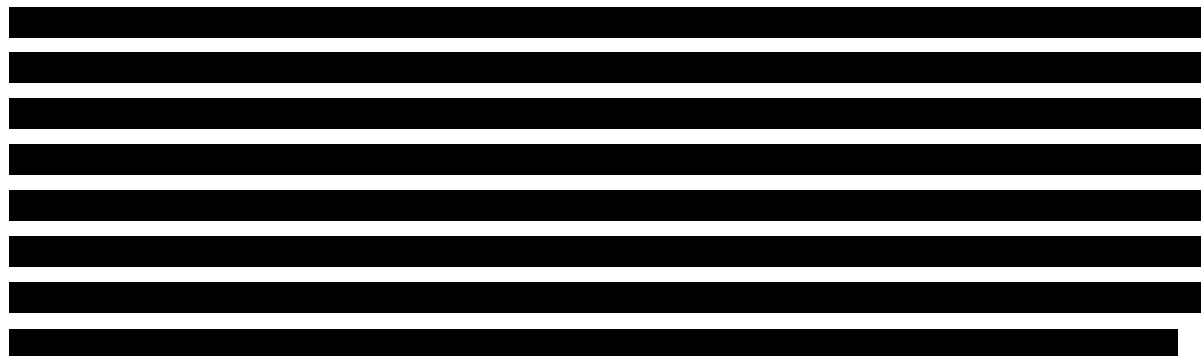
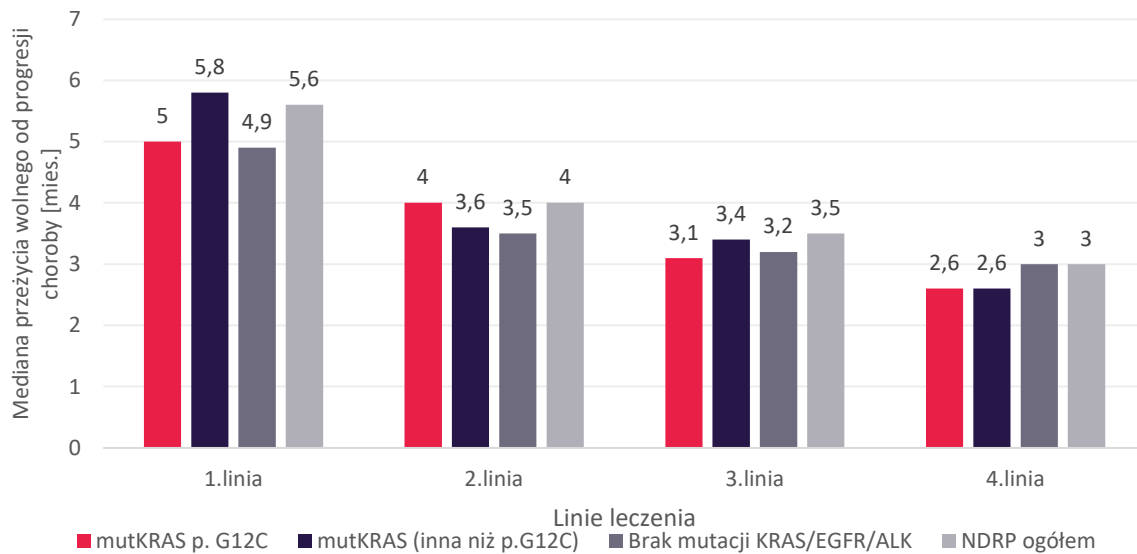
Rokowanie pacjentów z NDRP, w tym także pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C pogarsza się wraz z kolejnymi przebytymi liniami leczenia. Analiza danych pochodzących z amerykańskiej bazy FIH-FMI-CGDB uwzględniająca 743 pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz obecnością mutacji KRAS p.G12C zdiagnozowanych między 2011 a 2019 rokiem wykazała, że pomimo często stosowanego u nich leczenia immunoterapeutycznego (67%) wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby pogarszały się z każdą kolejną linią leczenia. Wyniki wśród chorych z obecnością mutacji KRAS p.G12C były równie niekorzystne jak w przypadku pacjentów z obecnością innej niż p.G12C mutacji KRAS lub z brakiem mutacji KRAS, EGFR i rearanżacji ALK. Ponadto wyniki analizy wskazują, że przeżycie całkowite pacjentów może być nieco dłuższe przy uwzględnieniu całej populacji zaawansowanego NDRP, w tym chorych z różnymi mutacjami genetycznymi jak ALK, ROS1 czy EGFR w porównaniu z podgrupami pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Najprawdopodobniej ma to związek z dostępnością terapii ukierunkowanych molekularnie dla tych mutacji jak i niższą medianą wieku w niektórych podgrupach pacjentów jak np. NDRP z rearanżacją ALK (Wykres 5, Wykres 6) [68–70].

Wykres 5.

Mediana przeżycia całkowitego w zależności od linii leczenia pacjentów z NDRP ogółem oraz NDRP i obecnością mutacji KRAS pG12C, NDRP i obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C oraz z NDRP i brakiem mutacji KRAS (dane z bazy FIH-FMI-CGDB) [69]

**Wykres 6.**

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od linii leczenia pacjentów z NDRP ogółem oraz NDRP i obecnością mutacji KRAS pG12C, NDRP i obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C oraz z NDRP i brakiem mutacji KRAS (dane z bazy FIH-FMI-CGDB) [69]



2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Ze względu na wysokie wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka płuca, choroba ta stanowi nie tylko ważny problem zdrowotny, ale także istotne wyzwanie społeczno-ekonomiczne.

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) nowotwór złośliwy oskrzela i płuca był powodem wystawienia w 2021 roku ponad 12 tysięcy zaświadczeń lekarskich L4 co generowało ponad 318 tysięcy dni absencji chorobowej (Tabela 8) [72]. W przygotowanym na zlecenie Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych raporcie „Rak płuca 2021” przedstawiono oszacowania, które wskazują, że rak płuca jest trzecim po raku piersi i raku gruczołu krokowego nowotworem złośliwym generującym najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce – około 125 mln zł w 2020 roku (Wykres 7) [12]. Zestawienie danych ZUS wskazuje, że w latach 2017–2020 rak płuca stanowił drugi (po raku piersi) nowotwór pod względem liczby wystawianych pierwszorazowych oraz ponownych orzeczeń do celów rentowych. Kolejnym nowotworem, z powodu których wystawiano najwięcej orzeczeń do celów rentowych był rak gruczołu krokowego (Wykres 8, Wykres 9).

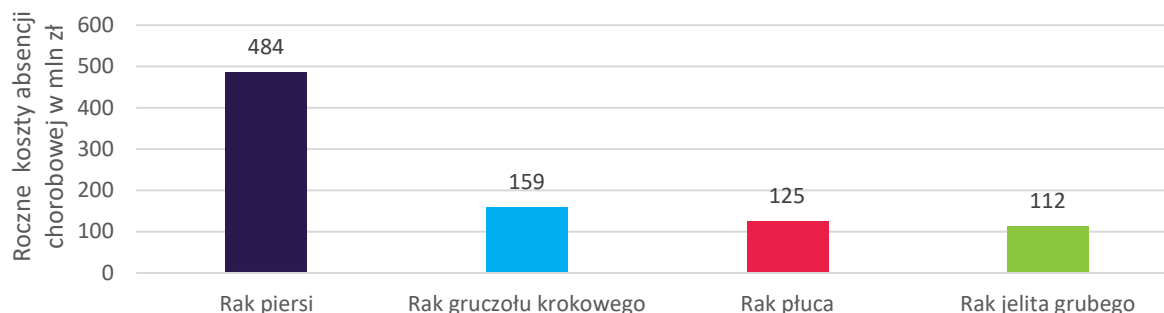
Nowotwór płuca wpływa negatywnie na jakość życia samych pacjentów jak również ich krewnych i opiekunów. Wyniki badania ankietowego Wood 2019 przeprowadzonego wśród 1030 pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP oraz ich 427 opiekunów wykazano, że wraz z pogorszeniem stanu sprawności ocenianego wg ECOG pogarsza się jakość życia chorego jak również jego bezpośredniego otoczenia [73].

Tabela 8.
Absencja chorobowa w latach 2019–2021 roku z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD 10 C34) – dane ZUS [72]

Rodzaj świadczenia ZUS	Rok			
	2019	2020	2021	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	14 910	12 128	12 442
	Liczba dni absencji chorobowej	383 290	338 977	318 830

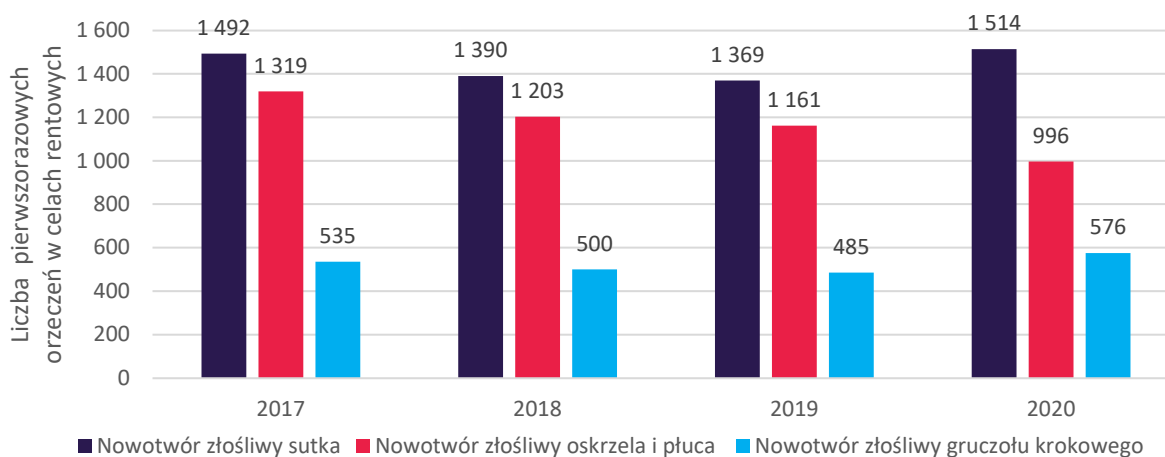
Wykres 7.

Roczne koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 roku z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych [12]



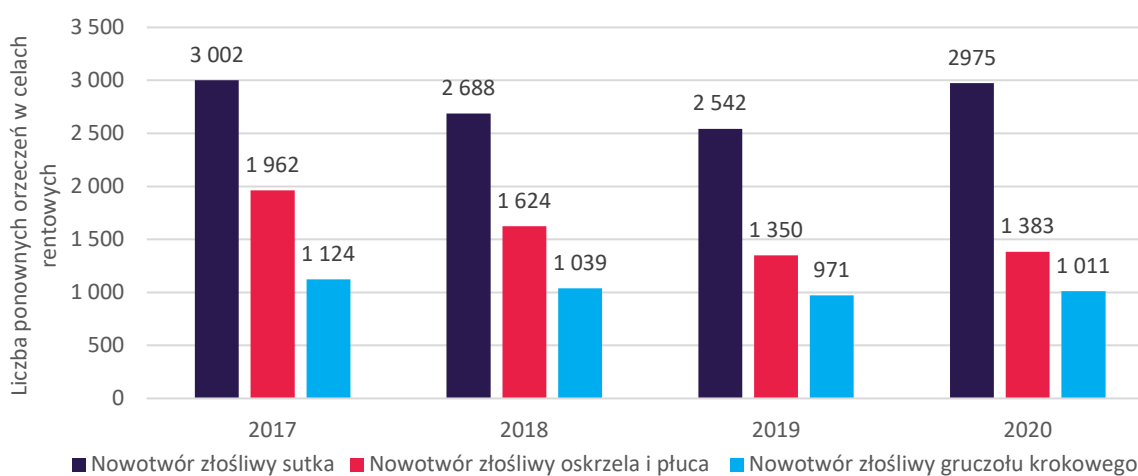
Wykres 8.

Liczba pierwszorazowych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), oraz raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34) raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce – dane ZUS [24]



Wykres 9.

Liczba ponownych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), oraz raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34) raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce – dane ZUS [72]



2.7. Metody leczenia

Wybór metod leczenia NDRP zależy od:

- stopnia zaawansowania nowotworu,
- obecności przerzutów odległych,
- stanu sprawności pacjenta,
- uwarunkowań genetycznych nowotworu (występowania mutacji, rearanżacji genów, ekspresji na komórkach) [36].

LECZENIE CHIRURGICZNE

Zabieg operacyjny jest podstawową metodą leczenia dla pacjentów z NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania (stadium I i II). Może być także stosowany u wybranych chorych w stadium III. U niektórych grup chorych przed rozpoczęciem leczenia operacyjnego stosuje się przedoperacyjną chemioterapię (chemioterapię neoadiuwantową), natomiast po leczeniu operacyjnym u wybranych pacjentów stosuje się radioterapię lub chemioterapię (leczenie adiuwantowe) [36, 74]. Leczenie chirurgiczne stosuje się u około 15–20% wszystkich chorych na raka płuca [13].

RADIOTERAPIA LUB RADIOTERAPIA W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ

Radioterapię stosuje się u pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego. Możliwe jest zastosowanie tzw. radioterapii radykalnej z wysoką dawką promieniowania – celem takiego leczenia jest całkowite wyeliminowanie komórek nowotworowych z organizmu. Radioterapia może mieć także zastosowanie paliatywne kiedy rak płuca rzutuje do innych części ciała (np. radioterapia przerzutów do mózgu) [13, 36].

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapię stosuje się najczęściej u pacjentów z NDRP charakteryzującym się wyższym stopniem zaawansowania (III–IV). Rodzaj zastosowanego leku chemioterapeutycznego zależy od stanu typu histologicznego nowotworu oraz linii leczenia. W ramach chemioterapii NDRP stosowane są m.in.: docetaksel, pemetreksed, paklitaksel i pochodne platyny (cisplatyna lub karboplatyna) [4]. Chemioterapia stosowana w NDRP cechuje się jednak niską skutecznością przy obciążającej pacjenta ogólnoustrojowej toksyczności obejmującym ryzyko występowania szeregu zdarzeń niepożądanych takich jak m.in. nudności i wymioty, neuropatia obwodowa, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość.

IMMUNOTERAPIA

Immunoterapia jest metodą leczenia NDRP, która wykorzystuje aktywację układu immunologicznego do pobudzenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych przeciw rozwijającemu się nowotworowi.

W ramach tej metody stosowane są przeciwciała monoklonalne. Przeciwciała mogą wiązać się z receptorami zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T lub z ich ligandem (PD-L1), blokują interakcję receptorów z ligandami znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych, co prowadzi do aktywacji układu immunologicznego ukierunkowanego na komórki nowotworowe [16, 75]. Immunoterapia może być stosowana w uprzednio nieleczonym systemowo NDRP jak i kolejnych liniach leczenia NDRP, niemniej jednak na znaczeniu zyskuje podawanie jej już od linii pierwszej (Rozdz. 5.1).

LECZENIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE

U chorych z rozpoznanymi zaburzeniami (aberracjami) genetycznymi stosowane jest leczenie ukierunkowane molekularnie. Lekami ukierunkowanymi molekularnie stosowanymi w terapii NDRP są:

- inhibitory kinaz tyrozynowych; m.in. erlotynib, gefitynib, afatynib, dakomitynib, które stosowane są u chorych z obecną mutacją w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR; ang. *Epidermal growth factor receptor*),
- inhibitory kinazy ALK m.in. alektynib, brygatynib, kryzotynib, lorlatynib, które są stosowane u chorych z obecną rearanżacją ALK,
- inhibitory ROS1 kryzotynib stosowany u chorych z obecną rearanżacją ROS1,
- Inhibitor KRAS sotorasib stosowany u chorych z obecną mutacją KRAS p.G12C [7].

Sotorasib (nazwa handlowa Lumykras®) to nowy, pierwszy w swojej klasie, silnie i wysoce selektywny inhibitor drobnocząsteczkowy, który kowalencyjnie wiąże się ze specyficzną cysteiną zmutowanego onkogenu KRAS p.G12C. Lek celując tylko w białko KRAS G12C wpływa na zablokowanie sygnalizacji i zahamowanie wzrostu jedynie tych komórek nowotworowych, które mają mutację KRAS p.G12C [76, 77]. Wiązanie i hamowanie białka KRAS G12C przez sotorasib wymaga reaktywnej grupy tiolowej, która jest dostarczana przez cysteinę w pozycji KRAS 12 (G12C) białka, co skutkuje precyzyjną interakcją, która jest specyficzna dla KRAS G12C [76] (Rysunek 6).

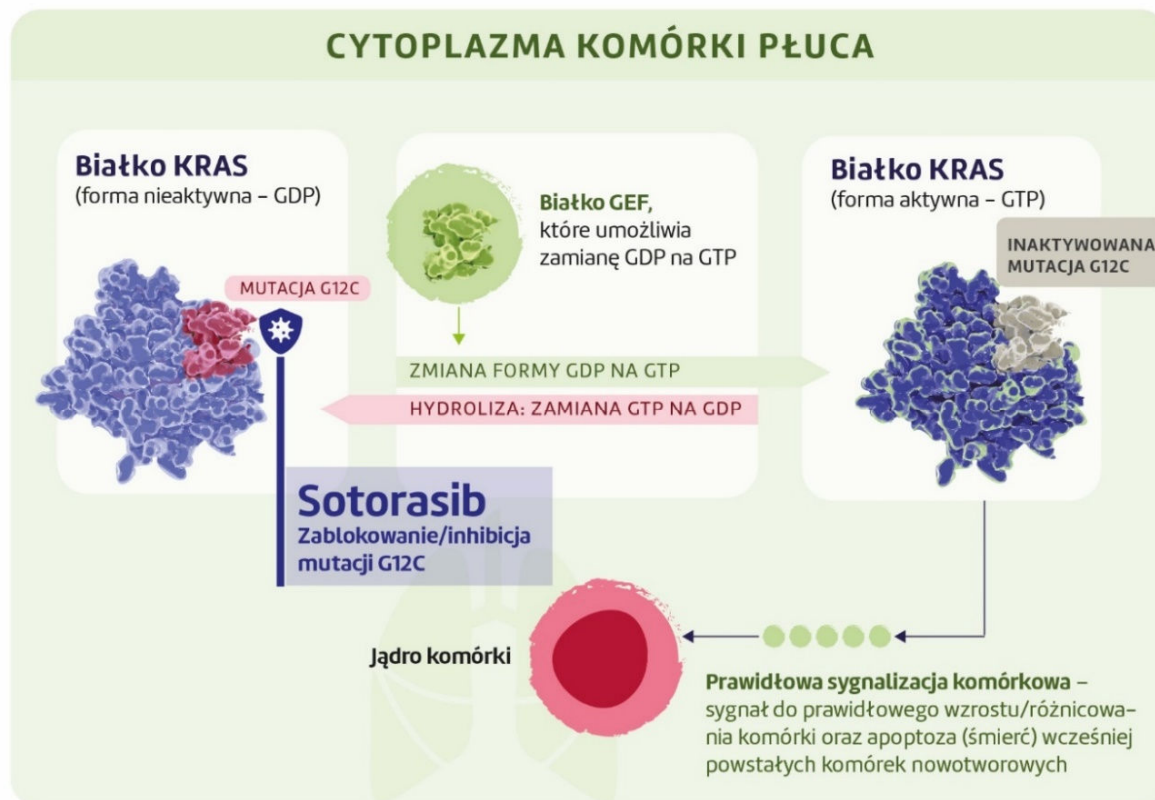
W grudniu 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) nadała sotorasibowi status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*) we wskazaniu obejmującym pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i obecnością mutacji KRAS G12C, po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia. Status terapii przełomowej oznacza przyspieszenie procedury związanej z rejestracją leków, które mogą wykazać znaczną poprawę w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego w porównaniu z dostępnymi lekami [26]. Ostateczna rejestracja sotorasibu przez FDA w wymienionym wyżej wskazaniu miała miejsce już w 28 maja 2021 roku [27]. Natomiast EMA dokonała rejestracji sotorasibu 6 stycznia 2022 roku [78]. Sotorasib jest lekiem przyjmowanym doustnie w dawce 960 mg raz na dobę [25].

Skuteczność sotorasibu potwierdzają wyniki jednoramiennego badania II fazy o akronimie CodeBreaK100 przeprowadzonego u pacjentów z mutacją KRAS p.G12C leczonych w 2. i kolejnych liniach terapii NDRP. Odpowiedź na leczenie uzyskało 41% pacjentów, podczas gdy w przypadku stosowania chemioterapii (monoterapii docetakselem), zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi,

odpowieź na leczenie może uzyskać jedynie kilkanaście procent pacjentów [29, 30]. Raportowane wyniki badania CodeBreaK100 obejmujące ponad 2-letnią medianę okresu obserwacji wskazują, że pacjenci stosujący sotorasib uzyskali medianę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji równą odpowiednio 12,5 miesiąca oraz 6,3 miesiąca [79].

Rysunek 6.

Mechanizm działania sotorasibu w NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (opracowanie własne na podstawie [25, 54, 55])



2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Ocena terapii stosowanych w leczeniu chorób onkologicznych obejmuje ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku oraz ocenę jakości życia pacjentów poddanych leczeniu. W celu oceny skuteczności stosuje się punkty końcowe związane z przeżyciem pacjentów, progresją choroby oraz odpowiedzią na leczenie, tj:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),

- odsetek chorych z progresją (PD, ang. *progressive disease*) i stabilizacją choroby (SD, ang. *stable disease*),
- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. *time to response*) oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*) mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [79].

Obiektywnej oceny progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem płuca przeprowadza się z wykorzystaniem skali RECIST. Skala ta uwzględnia zbiór kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, w tym kategorii odpowiedzi zmian mierzalnych [80].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które umożliwiają sklasyfikowanie zdarzenia do odpowiedniej grupy (określającej stopień/poziom jego nasilenia) w skali od 1 do 5, jak również odpowiednie jego scharakteryzowanie przy pomocy spólnie stosowanej terminologii. Najnowsza, opublikowana wersja CTCAE to wersja 5.0. W drugiej połowie 2022 roku będzie opublikowana wersja 6.0. [79, 81].

Nowotwór wpływa na jakość życia pacjenta. Najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ C30. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających tworzących 3 moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia.

Odpowiedzi na pytania z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 są przedstawione w 4-punktowej skali (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Uzyskane punkty są dodawane, a następnie przeliczane w celu uzyskania wartości współczynnika (*score*). Wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy *score* dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu danego objawu choroby [82, 83].

Kwestionariuszem uzupełniającym do EORTC-QLQ-30 u chorych z rakiem płuca jest kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13. W ramach 13-elementowego kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 oceniana jest częstość objawów i problemów związanych z rakiem płuca (m.in. funkcjonowanie układu oddechowego, występowanie kaszlu, wykrztuszanie krwi, występowanie zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, wypadanie włosów, bóle w klatce piersiowej). Odpowiedzi na pytania z kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 są przedstawione w takiej samej, 4-punktowej skali jak w przypadku kwestionariusza podstawowego EORTC-QLQ-C30 [83, 84].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 7 opracowań zawierających zalecenia dotyczące zaleceń postępowanie diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym NDRP (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP

Nazwa towarzystwa	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach klatki piersiowej	2022	[16]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przerzutowym NDRP	2020	[85]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w raku płuca*.	2019	[86]
	Ocena dotycząca stosowania sotoras bu u uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C	2022	[66]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania bez zaburzeń molekularnych	2020	[87]
	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania z zaburzeniami molekularnymi	2021	[88]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2022	[17]

*W dokumencie zawarto także odniesienia do dokumentów dotyczących konkretnych terapii ([89–96]).

Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych uzależnia wybór leczenia zaawansowanego NDRP od indywidualnej sytuacji pacjenta, w tym od histologicznej oraz molekularnej charakterystyki nowotworu. W celu wdrożenia właściwego leczenia niezbędne jest testowanie pacjentów z NDRP w kierunku poznanych mutacji i rearanżacji genowych [16, 17, 85–88]. U chorych z aktywnymi zaburzeniami molekularnymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie [16, 86].

U pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których nie występują konkretne aberracje cytogenetyczne w genach EGFR/ALK/ROS1 lub nie jest znany ich status w 1. linii leczenia zaleca się immunoterapię stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny i najczęściej pemetreksed lub paklitaksel. Wśród immunoterapii zalecanych do stosowania już w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP najczęściej wymieniany jest pembrolizumab, ale też niwolumab i ipilimumab oraz atezolizumab [16, 17, 86]. W przypadku braku dostępu do immunoterapii pacjent powinien być leczony chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny.

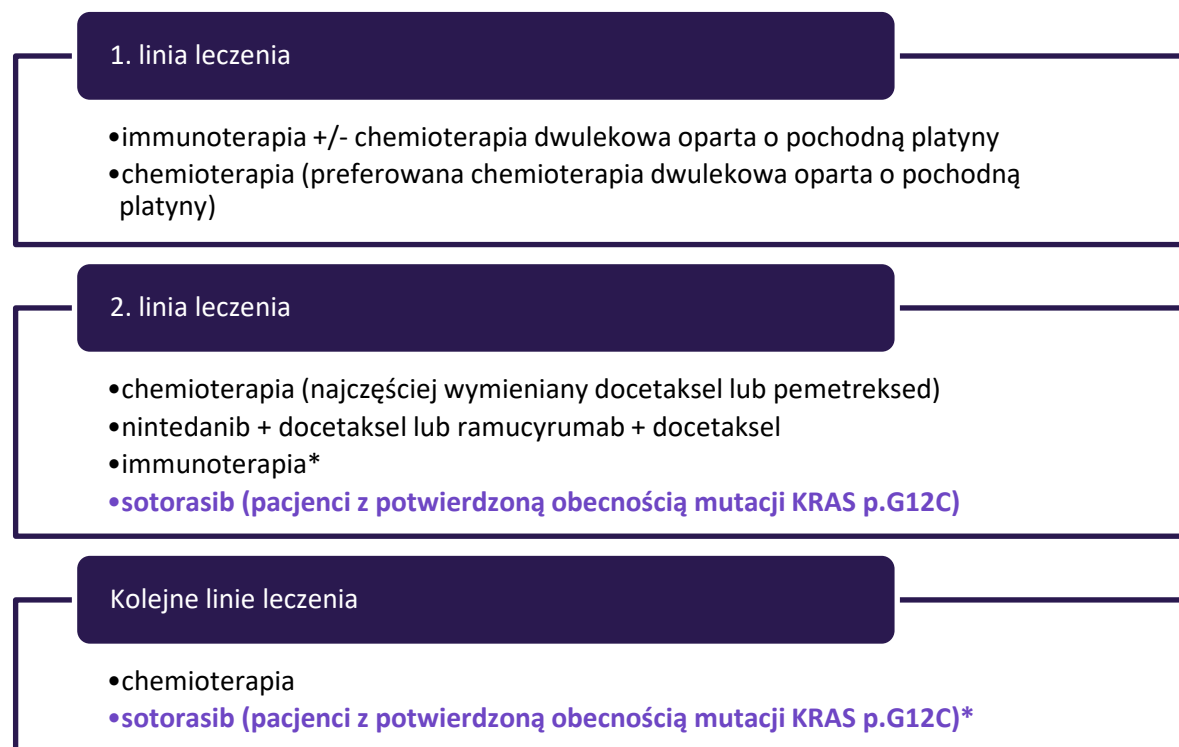
W postępowaniu 2. i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP po uprzedniej immunoterapii wytyczne zalecają stosowanie chemioterapii lub skojarzenia nintedanibu albo ramucyrumabu

z docetakselem. W grupie chorych po jednej uprzedniej linii leczenia polskie wytyczne PTOK 2022 wskazują na możliwość stosowania chemioterapii w postaci monoterapii docetakselem lub pemetreksedem [16]. W wytycznych ESMO 2021 i NCCN 2022 wskazuje się, że u pacjentów w 2. i kolejnych liniach leczenia można zastosować monoterapię docetakselem lub pemetreksedem lub – tylko jeżeli nie podawano jej wcześniej –immunoterapię (wymieniane leki to pembrolizumab, atezolizumab i niwolumab) [17, 85].

U pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną obecnością mutacji KRAS p.G12C, u których zastosowano co najmniej jedną uprzednią linię leczenia systemowego amerykańskie (NCCN 2022²) i brytyjskie (NICE 2022) wytyczne zalecają zastosowanie sotorasibu [17, 66]. Wytyczne ESMO 2021 oraz ASCO 2021 wymieniają sotorasib w kontekście jego wysokiej skuteczności w populacji pacjentów z mutacją KRAS p.G12C jednak nie formułują ostatecznych zaleceń co wynika z faktu, że rejestracja leku nastąpiła po publikacji wyżej wymienionych dokumentów [85, 88].

Rysunek 7.

Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS p.G12C lub z nieznanym statusem KRAS p.G12C (z brakiem obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK/ROS1)



* Jeżeli terapia ta nie była zastosowana we wcześniejszej linii leczenia.

² Sotorasib jako terapia stosowana u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP był wymieniany już w dokumencie z wytycznymi praktyki klinicznej NCCN z 2021 roku [97].

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie finansowanie w Polsce leczenia zaawansowanego raka płuca odbywa się w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz katalogu chemioterapii [18].

Ze względu na definicję populacji docelowej obejmującą chorych z mutacją KRAS p.G12c wykluczającą obecność innych mutacji / rearanżacji cytogenetycznych, w poniższych podrozdziałach nie opisywano opcji terapeutycznych refundowanych u pacjentów z obecnością zaburzeń molekularnych takich jak mutacja EGFR (w tym mutacja T790M), rearanżacje ALK i ROS1. Opisano natomiast opcje finansowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca bez ww. zmian lub z nieznanym statusem ww. aberracji.

4.1.1. Program lekowy B.6

Obecnie pacjenci bez potwierdzonych zmian molekularnych takich jak: mutacja EGFR (w tym mutacja T790M), rearanżacje ALK, ROS1 w ramach programu lekowego B.6 mają dostęp w:

- 1. linii leczenia do: immunoterapii (stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworu),
- 2. linii leczenia do: immunoterapii (atezolizumab lub niwolumab) oraz leczenia skojarzonego z zastosowaniem nintedanibu skojarzonego z docetakselem (Tabela 10).

W ramach programu lekowego B.6 nie ma obecnie finansowanej terapii dla 3. linii leczenia pacjentów bez obecnej mutacji EGFR (w tym mutacji T790M), rearanżacji ALK lub ROS1. Pacjenci od 3. linii leczenia mają dostęp wyłącznie do chemioterapii (Rozdz. 4.1.2).

Tabela 10.

Główne kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: pembrolizumab, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, niwolumab i atezolizumab w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [18]

Terapia	Główne kryteria kwalifikacji
1. linia leczenia systemowego	
Pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, potwierdzona obecność ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych, wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub nie drobnokomórkowego raka płuca NOS zaawansowanie kliniczne w stopniu IV. <p style="text-align: center;">W zależności od poziomu ekspresji PD-L1 pembrolizumab stosowany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$), w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny (rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $< 50\%$), w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $< 50\%$)
2. linia leczenia systemowego	
Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka; Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; Wiek powyżej 18. roku życia; Sprawność w stopniu 0–2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.
Niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; Wiek powyżej 18. roku życia; Sprawność w stopniu 0–1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

4.1.2. Katalog chemioterapii

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD 10 C34) w Polsce finansowany jest szereg leków zestawionych w poniższej tabeli (Tabela 11). Dodać jednocześnie trzeba, że wytyczne praktyki klinicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia najczęściej spośród chemioterapeutyków zalecają stosowanie docetakselu lub pemetreksedu, z których ten drugi refundowany jest wyłącznie wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym podtypem raka płuca [16].

Tabela 11.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [18, 98, 99]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. dostępności	OD
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz.	B
	Cisplatinum Accord	Rp.	B
Cyklofosfamid	Endoxan	Lz.	B
Docetaxel	Docetaxel-Accord	Rpz	B
	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord, Adriblastina PFS	Lz	B
	Doxorubicin Ebewe	Rp	B
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Accord,	Lz	B
	Irinotecan Kabi	Rp	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin Ebewe	Rp	B
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	B
Metotreksat	Methotreksat-Ebewe	Rp	B
	Metotreksat Accord	Rpz.	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
	Okteva	Rpz.	B.
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Pemetreksed*	Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Sandoz	Rpz	B
Topotekan	Hycamtin	Rpz	B
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Rp	B

B – bezpłatny; Lz. – lecnicstwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz. - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

* Wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.

Ponadto na liście C dostępne są erlotynib i gefitynib – jednak wyłącznie dla chorych z obecną mutacją EGFR.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania sotorasibu w terapii NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz agencje zagraniczne z Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania sotorasibu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej o pochodną platyny lub immunoterapii, wydały agencje NICE, SMC oraz HAS [66, 100, 101]. Agencja NICE określa, że finansowanie zalecane jest w ramach funduszu walki z rakiem (ang. *Cancer Drugs Fund*). Agencja SMC pozytywnie odniosła się do finansowania sotorasibu, przy czym zaznaczono, że opracowana rekomendacja ma charakter tymczasowy. Oznacza to, że w przypadku pojawienia się nowych dowodów, lek zostanie poddany ponownej ocenie [100]. Francuska agencja HAS pozytywnie odniosła się do finansowania sotorasibu, ale uwarunkowała utrzymanie swojej pozytywnej rekomendacji wynikami kolejnej oceny leku. Kolejna ocena sotorasibu przeprowadzona przez HAS ma nastąpić w ciągu roku od wydania obecnej rekomendacji, a więc po dacie planowanej publikacji wyników randomizowanego badania III fazy o akronimie CodeBreak200 porównującego skuteczność i bezpieczeństwo sotorasibu z docetaksem [101].

Agencja PBAC wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania sotorasibu. W uzasadnieniu swojej decyzji australijska agencja zaznaczyła, że sotorasib wykazuje przewagę nad komparatorem jakim jest docetaksel, ale wielkość tej przewagi jest niepewna (najprawdopodobniej ocena ta wynikała z braku wyników badania RCT bezpośrednio porównujących sotorasib z docetaksem w momencie przeprowadzania oceny przez PBAC). Ponadto PBAC zwróciła uwagę na niepewny wskaźnik opłacalności sotorasibu, przy czym wskazano tu komentarz Amgen, mówiący o dalszej kontynuacji wspólnej pracy z PBAC w celu zapewnienia refundacji sotorasibu dla australijskich pacjentów [102, 103].

Na stronach pozostałych agencji HTA nie odnaleziono dokumentów dotyczących wydanych rekomendacji bądź trwającej oceny sotorasibu w terapii NDRP z mutacją KRAS p.G12C (Tabela 12).

Tabela 12
Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania sotorasibu

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	BR	x
NICE	PR [66]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja po zastosowaniu chemioterapii opartej o pochodną platyny lub immunoterapii.
SMC	PR ^W [100]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.
CADTH	BR	x
PBAC	NR [102, 103]	Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu ostatniej terapii.
HAS	PR ^W [101]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja, W – rekomendacja warunkowa;



<p>[Redacted]</p>		
<p>[Redacted]</p>		
<p>[Redacted]</p>		
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

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

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

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

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy B.6

Spośród immunoterapii najczęściej w 2021 roku stosowany był pembrolizumab (ponad 2000 pacjentów). Należy zauważyć, że w 2020 roku udział pembrolizumabu refundowanego w 1. linii leczenia wynosił ok. 33%, a udziały atezolizumabu i niwolumabu refundowanych w 2. linii były zbliżone (odpowiednio 35% i 32%). Wraz z upływem czasu oraz po poszerzeniu zakresu refundacji dla pembrolizumabu na znaczeniu zyskuje jednak immunoterapia stosowana w 1. linii – w roku 2021 udział pembrolizumabu w puli refundowanych immunoterapii wynosił już 51%, co było wynikiem niemal 2,4-krotny wzrostu liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem rok do roku, podczas gdy udziały atezolizumabu i niwolumabu spadły wynosząc odpowiednio 25% i 23%. Z kolei nintedanib to lek, który w ostatnich 2 latach stosowano u ok. 150 pacjentów (Tabela 13) [18].

Tabela 13.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 [18]

Lek	Liczba osób otrzymujących dany lek		
	2019	2020	2021
Immunoterapia			
Pembrolizumab	627	976	2335
Atezolizumab	692	1019	1156
Niwolumab	866	930	1068
Durwalumab	x	x	336 ^a
Inne			
Nintedanib	86	152	126
Leki ukierunkowane molekularnie (celowane) na mutacje EGFR i rearanżacje ALK/ROS1			
Afatynib	258	398	279
Erlotynib	268	215	x ^b
Gefitynib	185	117	x ^b
Ozymertynib	162	201	472
Kryzotynib	132	104	85
Alektynib	55	138	187
Cerytynib	x	1	2
Brygatynib	x	3	14

a) Durwalumab jest refundowany od stycznia 2021 roku w leczeniu konsolidującym miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP.

b) Leki nierefundowane w 2021 roku w ramach programu lekowego (refundacja w kat. C).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Mutacja KRAS p.G12C jest najczęstszą (ok. 40%) mutacją KRAS u chorych na NDRP. W toku prac nad analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano badanie I/II fazy CodeBreak100 dla sotorasibu stosowanego w populacji pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Aktualnie pacjenci z obecnością tej mutacji nie stosują leczenia ukierunkowanego molekularnie, a najczęściej wybieraną opcją leczenia jest chemioterapia. W toku prac nad analizą problemu decyzyjnego wstępnie nie zidentyfikowano opublikowanych wyników randomizowanych badań przeprowadzonych dla terapii ukierunkowanych molekularnie na mutacją KRAS p.G12C u pacjentów z NDRP. Zidentyfikowano natomiast badania randomizowane dla m.in. docetakselu, w których analizowano chorych z mutacjami KRAS.

Celem wstępnej analizy klinicznej była ocena możliwości wnioskowania i porównania skuteczności sotorasibu z innymi terapiami w oparciu o dane dla populacji z konkretną mutacją KRAS tj. mutacją KRAS p.G12C i pacjentami posiadającymi inne niż p.G12C mutacje w genie KRAS.

6.2. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań klinicznych lub obserwacyjnych porównujących charakterystykę oraz wyniki leczenia pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C i z pacjentami, u których występują inne mutacje KRAS dokonano przeszukania bazy informacji medycznej PubMed oraz dodatkowych źródeł informacji (m.in. stron towarzystw onkologicznych ASCO, ESMO, oraz zapytania w wyszukiwarce Google). Strategię przeszukania (zastosowane zapytania i ich wyniki) przeprowadzoną w bazie Medline (przez PubMed) przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	KRAS G12C	571
#2	KRAS p.G12C	56
#3	#1 OR #2	571
#4	“lung cancer”	186 210
#5	#3 AND #4	237
Data przeszukania: 11 kwietnia 2022 roku		

6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 3 badania obserwacyjne opisane w 5 publikacjach (Tabela 16).

Tabela 16.
Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Sebastian 2021	Sebastian 2021	Pełnotekstowa	[105]
	Griesinger 2020	Abstrakt konferencyjny	[106]
Arbour 2021	Arbour 2021	Pełnotekstowa	[107]
	Arbour 2020	Abstrakt konferencyjny	[108]
Spira 2021	Spira 2021	Pełnotekstowa	[109]

Wszystkie z odnalezionych prac miały charakter obserwacyjny, 2 z retrospektywnym kierunkiem obserwacji, a jedna z prospektywnym kierunkiem obserwacji (Sebastian 2021). Liczba pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C wynosiła w badaniach od 163 do 731 pacjentów, a z mutacją KRAS inną niż p.G12C 251 do 1231 pacjentów. Charakterystyka wyjściowa porównywanych grup była zbliżona względem wieku i uprzedniego palenia tytoniu. We wszystkich badaniach pacjenci leczeni byli immunoterapią, immunoterapią dodaną do chemioterapii lub samą chemioterapią (Tabela 17, Tabela 18).

Wstępna analiza kliniczna wskazuje na zbliżone wyniki uzyskiwane odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie w populacji z obecnością mutacji KRAS p.G12C i populacji z mutacją KRAS inną niż G12C. W badaniu Arbour 2021 przedstawiono wartości p wskazujące na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie (Tabela 19).

Tabela 17.
Metodyka badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej

Metodyka	Sebastian 2021	Arbour 2021	Spira 2021
Typ badania	Prospektywny, wieloośrodkowy rejestr (Niemcy) obejmujący dane z okresu grudzień 2015–czerwiec 2019	Retrospektywny, jednoośrodkowy rejestr (Stany Zjednoczone) obejmujący dane z okresu styczeń 2014–grudzień 2018	Retrospektywne badanie obserwacyjne wykorzystujące dane z wieloośrodkowej bazy danych Flatiron (Stany Zjednoczone) obejmujące dane z okresu styczeń 2011–marzec 2019
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • histologicznie potwierdzony NDRP w stadium IIIB lub IV, • brak możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub radiochemioterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z NDRP z potwierdzeniem mutacji KRAS 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • zaawansowany (stadium IIIB/IIIC) lub przerzutowy (stadium IV) NDRP,

Tabela 18.
Metodyka badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Sebastian 2021		Arbour 2021		Spira 2021		
	KRAS p.G12C	Inna KRAS	KRAS p.G12C	Inna KRAS	KRAS p.G12C	Inna KRAS	
Liczebność	160	251	352	418	743	1231	
Wiek w latach; mediana (zakres)	66 (58–71)*	64 (58–72)*	69 (38–93)	68 (27–89)	69 (29–85)	68 (27–85)	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	38%	34%				
	1	43%	45%	bd		bd	
	≥2	9%	7%				
Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości)	93%	84%	99%	90%	97%	90%	
Linia leczenia	Pacjenci w 1–3. linii leczenia		Pacjenci w 1–2. linii leczenia		Pacjenci w 1–4. linii leczenia		
	Immunoterapia	31%	21%	40%	46%	81%	71%
	Immunoterapia + chemioterapia	19%	21%	6%	8%		bd
	Chemioterapia oparta na pochodnej platyny**	38%	47%	47%	50%		bd

*IQR

**Chemioterapia oparta na pochodnej platyny plus pemetreksed lub taksoid.

Tabela 19.
Porównanie wyników leczenia pacjentów z mutacją KRAS G12C względem pacjentów z mutacją KRAS inną niż G12C

Punkt końcowy	Sebastian 2021		Arbour 2021		Spira 2021	
	KRAS p.G12C	Inna KRAS	KRAS p.G12C	Inna KRAS	KRAS p.G12C	Inna KRAS
N	160	251	352	418	743	1231
Mediana OS [95% CI]	11,6 mies. [9,0; 18,1]	10,4 mies. [8,4; 14,0]	13,4 mies. ^a	13,1 mies. ^a	9,5 mies. [8,1; 13,1]	9,6 mies. [7,7; 12,4]
Mediana PFS [95% CI]	5,7 mies. [4,2; 8,2]	5,4 mies. [4,5; 6,5]	3,7 mies.	3,3 mies.	4,0 mies. [2,8; 5,3]	3,6 mies. [3,0; 4,4]
Ogólna odpowiedź na leczenie (%)	23%	27%	40%	58% ^b		bd

a) p = 0,96.

b) p = 0,07.

6.4. Wnioski

Uzyskane wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na podobną charakterystykę i zbliżone wyniki leczenia pacjentów z mutacją KRAS p.G12C oraz z mutacją KRAS inną niż p.G12C. Zatem możliwe jest porównanie skuteczności interwencji stosowanej w populacji KRAS p.G12C z innymi terapiami stosowanymi w populacji z mutacjami KRAS ogółem, w tym mutacjami KRAS innymi niż p.G12C, który to wniosek został wykorzystany w przedłożonej AKL.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3).

Populacja docelowa analiz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Lumykras [25]. Są to chorzy o wysokich niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych i niekorzystnym rokowaniu, dla których do tej pory nie była dostępna terapia ukierunkowana molekularnie (Rozdz. 1.2).

7.2. Interwencja

- Sotorasib (SOT) w monoterapii [25].

7.3. Komparatory

- Chemioterapia standardowa: docetaksel (DOC) w monoterapii,
- Nintedanib stosowany w skojarzeniu z docetakselem (schemat NIN + DOC).

Komparatorem w analizach oceny technologii medycznych dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim istniejąca praktyka kliniczna, a więc opcja terapeutyczna, która w praktyce medycznej będzie zastępowana przez ocenianą technologię lekową.

Aktualnie w Polsce nie jest dostępna żadna terapia ukierunkowana na obecność mutacji KRAS p.G12C. Terapie refundowane w Polsce od 2. linii leczenia w ramach programu lekowego B.6 oraz katalogu chemioterapii obejmują natomiast immunoterapię atezolizumabem lub niwolumabem, chemioterapię standardową oraz nintedanib w skojarzeniu z docetakselem³. Niemniej jednak nie każda z ww. terapii będzie zastępowana przez sotorasib, stąd nie będzie stanowić dla niego komparatora.

Poniżej przedstawiono szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów dla sotorasibu.

³ Pominięto terapie celowane ukierunkowane na mutację EGFR, rearanżację ALK i ROS1, ponieważ pacjenci z tymi aberracjami cytogenetycznymi nie będą kandydatami do sotorasibu, ze względu na wykluczające się występowanie mutacji KRAS G12c z ww. aberracjami.

Obecnie w Polsce ścieżka terapeutyczna dla pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12c obejmuje w ramach programu B.6. możliwość zastosowania immunoterapii jedynie:

- w 1. linii leczenia (w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 jest to pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab stosowany z pochodną platyny i pemetreksesem w niepłaskonabłonkowym NDRP lub z pochodną platyny i paklitaksemem w płaskonabłonkowym NDRP), lub
- w 2. linii leczenia (atezolizumab, niwolumab – dostępne jedynie dla pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymali immunoterapii).

Jak wskazują dane z praktyki klinicznej (dane NFZ o liczbach pacjentów) w ramach programu lekowego B.6 na znaczeniu zyskuje stosowanie immunoterapii już w 1. linii leczenia zaawansowanego nowotworu (Rozdz. 5.1) [19, 20]. Należy się spodziewać, że liczba pacjentów będzie dalej rosła, a wykorzystanie immunoterapii w 1. linii terapii stanie się podstawowym schematem leczenia – do czego niewątpliwie przyczyni się objęcie refundacją atezolizumabu również w 1. linii leczenia NDRP, dla którego to wniosek został pozytywnie oceniony przez AOTMiT w maju 2022 roku [110]. Stąd znaczna część pacjentów kwalifikowanych do leczenia sotorasibem w 2. bądź kolejnej linii będzie już po wcześniejszym leczeniu immunoterapią z wykorzystaniem skojarzenia pembrolizumabu +/- chemioterapii opartej o pochodną platyny lub atezolizumabu, po jego ewentualnej refundacji. Z powodu braku możliwości ponownego leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 w ramach programu leczenie atezolizumabem lub niwolumabem nie będzie u tych pacjentów zarówno rozważane, jak i stosowane. Należy nadmienić, że część chorych nie otrzyma immunoterapii z powodu obecności przeciwwskazań do jej stosowania, a to w sposób oczywisty oznacza, że ten rodzaj terapii nie będzie mógł być u nich zastosowany zarówno w 1. jak i 2. linii, a więc nie będzie stanowić dla sotorasibu komparatora w tej populacji pacjentów. Pozostali pacjenci, którzy nie przeszli wcześniej immunoterapii w 1. linii przy jednoczesnym braku do niej przeciwwskazań, będą kandydatami do terapii atezolizumabem lub niwolumabem. Tym niemniej, z powodu dostępności tych leków wyłącznie w 2. linii leczenia w ramach programu lekowego B.6, przy jednoczesnym wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla sotorasibu obejmującym 2. linię, ale też 3. i kolejne, przewidywana kolejność stosowanego leczenia będzie preferować immunoterapię w 2. linii, a sotorasib u tych pacjentów zostanie zastosowany dopiero po progresji choroby w 3. linii. W związku z powyższym niwolumab oraz atezolizumab nie będą zastępowane przez sotorasib i nie stanowią dla niego komparatora.

Zgodnie z wytycznymi oraz praktyką kliniczną dla pacjentów w 2. oraz kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP stosuje się chemioterapię standardową, gdzie wśród zalecanych opcji leczenia wymienia się docetaksel i pemetreksed (PTOK, ESMO). Docetaksel jest w Polsce objęty refundacją w całym NDRP, natomiast pemetreksed można stosować w zawężonej populacji chorych z niepłaskonabłonkowym podtypem NDRP. Oba leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością [112], przy czym w przypadku raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest opcją preferowaną w przypadku leczenia 1. linii [16]. Ponadto pemetreksed stanowi jedną z opcji

stosowanych w 1. linii zaawansowanego nowotworu będąc składową schematu chemioterapii opartego o pochodną platyny, z którą wśród chorych z ekspresją PD-L1 <50% refundowany w Polsce jest pembrolizumab. Oznacza to, że pacjenci, którzy nie mają przeciwwskazań do zastosowania pemetreksedu prawdopodobnie przejdą leczenie z jego zastosowaniem na wcześniejszych etapach terapii, jeszcze przed możliwością kwalifikacji do sotorasibu. Stąd jako komparator podstawowy dla sotorasibu wskazano chemioterapię standardową, a jako jej przedstawiciela – docetaksel – opcję zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowaną w Polsce w całym analizowanym wskazaniu. Komparator ten zaakceptowała ponadto brytyjska agencja NICE w toku oceny sotorasibu, a także EuNetHTA, wskazując docetaksel jako terapię stosowaną w 2. i kolejnych w populacji docelowej pacjentów z mutacją KRAS p.G12C [67, 113]. Ponadto w toczącym się badaniu III fazy CodeBreaK200 sotorasib jest porównywany z docetakselem, co zostało zaakceptowane przez dwie największe agencje regulatorowe (EMA, FDA).

W programie lekowym B.6 refundacją objęta jest także terapia skojarzona obejmująca stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w 2. linii leczenia, w zawężonej populacji chorych z NDRP o dominującej postaci gruczolakoraka. Lek ten stosuje do 150 chorych rocznie. Wobec powyższego terapię nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem uznano za komparator dodatkowy dla sotorasibu, w populacji zawężonej do 2. linii NDRP o typie raka gruczolowego lub z przewagą gruczolakoraka.

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

7.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym także badania bez grupy kontrolnej,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

8.1. Sotorasib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX73 [25].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Sotorasib jest selektywnym inhibitorem KRAS G12C (homolog wirusowego onkogenu mięsaka szczura Kirsten), który kowalencyjnie i nieodwracalnie wiąże się ze specyficzną cysteiną KRAS G12C. Inaktywacja KRAS G12C przez sotorasib blokuje sygnalizację i przeżywalność komórek nowotworowych, hamuje wzrost komórek i wywołuje apoptozę selektywnie w guzach zawierających mutację KRAS G12C, czynnik stymulujący onkogenezę [25].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana. Żółta tabletka powlekana, w kształcie podłużnym (7 mm × 16 mm), z napisem „AMG” wytłoczonym na jednej stronie oraz napisem „120” wytłoczonym na drugiej stronie [25].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Sotorasib (produkt leczniczy LUMYKRAS) w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego [25].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka sotorasibu wynosi 960 mg (osiem tabletek 120 mg) raz na dobę, przyjmowanego każdego dnia o tej samej porze [37].

Sposób podania

Produkt leczniczy LUMYKRAS przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Nie ma danych potwierdzających podawanie produktu leczniczego LUMYKRAS w przypadku żucia, rozkruszania lub dzielenia tabletek, ale tabletki można rozpuszczać w wodzie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez [25].

Podawanie pacjentom, którzy mają trudności z połykaniem pokarmów stałych

Pacjenci powinni rozpuszczać tabletki w 120 ml niegazowanej wody o temperaturze pokojowej, nie rozkruszając ich. Nie wolno stosować innych płynów. Tabletki należy mieszać tak długo, aż zostaną rozproszone na małe kawałki (tabletki nie rozpuści się całkowicie) i natychmiast wypić. Zabarwienie mieszaniny może wahać się od bladego do jasnożółtego. Pojemnik po rozpuszczeniu należy przepłukać dodatkową ilością wody o objętości 120 ml i natychmiast wypić. Jeśli mieszanina nie zostanie natychmiast wypita, pacjent musi ponownie wymieszać zawartość i upewnić się, że tabletki zostały rozproszone. Jeśli mieszanina nie zostanie wypita w ciągu 2 godzin, musi być wyrzucona [25].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [25].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sotorasibem przedstawiono poniżej.

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sotorasibem [25]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Niedokrwistość; ból głowy; kaszel, duszność; biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha; ból stawów, ból pleców; zmęczenie, gorączka; zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.	Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki; zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, podwyższony poziom bilirubiny całkowitej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy.

STATUS REJESTRACYJNY

Sotorasib (produkt leczniczy Lumykras®, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V.) otrzymał w dniu 6 stycznia 2022 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [78].

STATUS REFUNDACYJNY

Sotorasib (produkt leczniczy Lumykras®) nie jest obecnie finansowany w Polsce [18].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 21.
Preparaty sotorasibu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce URPL oraz ich wytwórcy [25, 99]

Preparat	Wytwórca
Lumykras	Amgen Europe B.V.* Amgen Europe B.V.** Amgen NV**

*Podmiot odpowiedzialny

**Wytwórca

8.2. Docetaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD 02 [28].

MACHANIZM DZIAŁANIA

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów [28].

Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [28].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej [28].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych [28].

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi [28].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaksel Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [28].

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Docetaksel Accord w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. androgen-deprivation therapy, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami [28].

Gruczołakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów [28].

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [28].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30–60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii [28].

Premedykacja

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań (patrz punkt 4.4), może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu [28].

Sposób podania

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie [28].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą [28].

Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku [28].

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 oraz 4.4) [28].

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem [28].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujących u pacjentów leczonych docetakselem przedstawiono poniżej.

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem [28]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Zakażenia; neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia; brak łaknienia; obwodowa neuropatia czuciowa; nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka; łysienie, odczynny skóra; astenia, zatrzymanie płynów, ból.	Gorączka neutropeniczna; nadwrażliwość; obwodowa neuropatia ruchowa; zaburzenia rytmu serca; niedociśnienie; zaparcia; zmiany w obrębie paznokci; bóle mięśni; zwiększenie stężenia bilirubiny.

STATUS REJESTRACYJNY

Docetaksel (produkt leczniczy Taxotere®, podmiot odpowiedzialny Sanofi Mature IP) otrzymał w dniu 27 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Data przedłużenia pozwolenia to 27 listopada 2005 roku [114].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku produkty lecznicze Docetaxel Accord® (Docetaxel) oraz Docetaxel-Ebewe są obecnie refundowane w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19 [18].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE**Tabela 23.**
Preparaty docetakselu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [28, 98, 99, 114–116]

Preparat	Wytwórca
Docetaxel Accord	Accord Healthcare S.L.U.* Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.**
Docetaxel Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH* Fresenius Kabi Deutschland GmbH**
Docetaxel Lek	Sandoz GmbH* Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG** Lek Pharmaceuticals d.d.** Salutas Pharma GmbH**
Docetaxel Zentiva	Zentiva, k.s.* Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Docetaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG* Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG**
Taxotere	Sanofi Mature IP* Sanofi-Aventis Deutschland GmbH** Sanofi-Aventis Zrt.**
Tolnexa	Krka, d.d., Novo mesto d.o.o.*

*Podmiot odpowiedzialny

**Wytwórca

8.3. Nintedanib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowo-tyrozynowej, kod ATC: L01EX09 [117].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotryfosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka, jak i komórek okołonaczyniowych (perycytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src) [117].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka). Vargatef 100 mg kapsułki miękkie Podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwiowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100” [117].

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie Podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150” [117].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Vargatef jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu [117].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem [117].

Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia. W razie pominięcia dawki nintedanibu należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. Nie należy zwiększać pojedynczej dawki nintedanibu ponad dawkę zalecaną w celu wyrównania pominiętej dawki (dawek). Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 400 mg [117].

Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [117].

Sposób podania

Produkt leczniczy Vargatef w kapsułkach musi być przyjmowany doustnie, najlepiej podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich ssać, żuć. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć [117].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [117].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sotorasibem przedstawiono poniżej.

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych nintedanibem [117]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna); zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej; neuropatia obwodowa; krwawienie; biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy alkalicznej we krwi; zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej, wysypka, łysienie.	Gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica; małopłytkowość; odwodnienie, zmniejszenie masy ciała; ból głowy; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie; hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; świąd; białomocz.

STATUS REJESTRACYJNY

Nintedanib (produkt leczniczy Vargatef[®], podmiot odpowiedzialny Boehringer Ingelheim International GmbH) otrzymał w dniu 21 listopada 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 26 sierpień 2019 [117].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku produkt leczniczy Vargatef[®] (Nintedanib) jest obecnie refundowany [18].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 25.

Preparaty nintedanibu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [99, 117, 118]

Preparat	Wytwórca
Vargatef	Boehringer Ingelheim International GmbH* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** Boehringer Ingelheim France**
Ofev ^a	Boehringer Ingelheim International GmbH* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** Boehringer Ingelheim France**

*Podmiot odpowiedzialny

**Wytwórca

a) Produkt leczniczy Ofev jest produktem stosowanym w innym wskazaniu niż NDRP. Wskazanie dla Ofev obejmuje idiopatyczne zapalenie płuca.

9. Bibliografia

- (2019) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (25.3.2022).
- Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. (2021) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf.
- MZ. (2019) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: https://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf.
- Radzikowska E, Gład P. (2000) [Lung cancer--differences of incidence between the sexes]. *Pneumonol Alergol Pol* 68(9–10):417–424.
- Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* 51(3):233–233.
- Słowik-Gabryelska A, Sokołowski J. Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *Onkol.Pol* 3:129–135.
- Durda K, Kąkłowski K, Gupta S, Szydlowski M, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, Sukiennicki G, Kaczmarek K, Waloszczyk P, Narod S, Lubiński J, Jakubowska A. (2017) Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS One* 12(5):e0177441.
- Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzandanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wójcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS One* 14(1):e0208610.
- Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene Expression from Bronchoscopy Obtained Tumour Samples as a Predictor of Outcome in Advanced Inoperable Lung Cancer. *PLOS ONE* 7(7):e41379.
- Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. (2018) Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res* 46(5):1876–1883.
- Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) [Virtual bronchoscopy and bronchofiberoscopy--a comparison of diagnostic value in assessment of centrally localized lung tumor]. *Pneumonol Alergol Pol* 80(2):127–139.
- HealthQuest oraz HTA Consulting. (2021) Rak płuca - 2021. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>.
- Sekcja Raka Płuca Fundacji TO SIĘ LECZY. (2022) Opinie pacjentów nt. opieki i leczenia raka płuca w Polsce. Wnioski i rekomendacje. Dostęp: https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/02/Raport-Rak-Pluca-TSL-2022_wersja_light.pdf.
- Medonet. (2020) Specjaliści alarmują: podczas pandemii niemal zaprzestaliśmy diagnozowania raka płuca. Dostęp: <https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-nowotworowe,specjalisci-alarmuja--podczas-pandemii-niemal-zaprzestalismy-diagnozowania-raka-pluca,artykul,24166352.html> (13.4.2022).
- Koordynacja w onkologii to priorytet. Dostęp: <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/miedzynarodowy-onkologiczny-okragly-stol-koordynacja-w-to-priorytet> (4.7.2022).
- Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błaśińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice* 18(1):.
- NCCN. (2022) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/66fcf740-3aae-4b49-8f96-3612bc39f1bb>.
- NFZ. (2021) Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Tabela IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html>.
- NFZ. (2022) Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. Tabela IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>.
- MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1

- stycznia 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/165d8f91-fa95-48e3-bbbe-d3796604c257>.
22. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. (2013) Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 24(9):2371–2376.
 23. Amgen. Targeting KRAS-G12C to Block Oncogenic Signaling. Dostęp: <https://www.amgenoncology.com/targets/kras.html> (13.4.2022).
 24. Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, Graziano P, Minari R, Bono F, Sapino A, Manotti L, Troncone G, Pisapia P, Girlando S, Buffoni L, i in. (2022) Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach: a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice. *J Clin Pathol* 75(4):234–240.
 25. ChPL Lumykras (sotorasib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154095/anx_154095_pl.pdf.
 26. Amgen's Sotorasib Granted Breakthrough Therapy Designation For Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With KRAS G12C Mutation. Dostęp: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2020/12/amgens-sotorasib-granted-breakthrough-therapy-designation-for-advanced-or-metastatic-nonsmall-cell-lung-cancer-patients-with-kras-g12c-mutation> (30.3.2022).
 27. Research C for DE and. (2021) FDA grants accelerated approval to sotorasib for KRAS G12C mutated NSCLC. *FDA*.
 28. ChPL Docetaxel Accord (docetaxel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf.
 29. Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, Kim D-W, Cadranel J, De Pas T, Dunphy F, Udud K, Ahn M-J, Hanna NH, Kim J-H, Mazieres J, Kim S-W, Baas P, Rappold E, i in. (2015) A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)†. *Ann Oncol* 26(5):894–901.
 30. Jänne PA, Heuvel MM van den, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, Orlov S, Blackhall F, Wolf J, Garrido P, Poltoratskiy A, Mariani G, Ghiorghiu D, Kilgour E, Smith P, i in. (2017) Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317(18):1844–1853.
 31. Dy GK, Govindan R, Velcheti V. (2022) CT008 - Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreaK100. Presented at American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 8-13, 2022; New Orleans. Dostęp: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10517/presentation/20150>.
 32. Spira AI, Wilson FH, Shapiro G, Dooms C, Curioni-Fontecedro A, Esaki T, Barlesi F, Cocks K, Trigg A, Stevinson K, Matsuda T, Tran Q, Gray JE. (2021) Patient-reported outcomes (PRO) from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract#9057. *JCO* 39(15_suppl):9057–9057.
 33. Płuco i opłucna. Czym jest nowotwór płuca i opłucnej? Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> (24.3.2022).
 34. International Classification of Diseases 10th Revision I(CD-10). Version:2016. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en> (24.3.2022).
 35. WHO. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). Dostęp: <https://icd.who.int/en> (24.3.2022).
 36. Krzakowski RM, Jassem J. (2019) Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 5(1):21–53.
 37. Cancer Research UK. Types of lung cancer. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-types-grades/types> (12.7.2022).
 38. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3):209–249.
 39. GLOBOCAN 2020. Database (Table). Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today> (25.3.2022).
 40. Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf.
 41. Colombino M, Paliogiannis P, Cossu A, Santeufemia DA, Pazzola A, Fadda GM, Pirina P, Fois A, Putzu C, Ginesu G, Porcu A, Astaro G, Scartozzi M, Carta AM, Defraia E, i in. (2019) EGFR, KRAS, BRAF, ALK, and cMET genetic alterations in 1440 Sardinian patients with lung adenocarcinoma. *BMC Pulmonary Medicine* 19(1):209.
 42. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, i in. (2009) Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27(26):4247–4253.

43. Tam IYS, Chung LP, Suen WS, Wang E, Wong MCM, Ho KK, Lam WK, Chiu SW, Girard L, Minna JD, Gazdar AF, Wong MP. (2006) Distinct Epidermal Growth Factor Receptor and KRAS Mutation Patterns in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Different Tobacco Exposure and Clinicopathologic Features. *Clinical Cancer Research* 12(5):1647–1653.
44. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, i in. (2005) Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97(5):339–346.
45. Désage A-L, Léonce C, Swalduz A, Ortiz-Cuaran S. (2022) Targeting KRAS Mutant in Non-Small Cell Lung Cancer: Novel Insights Into Therapeutic Strategies. *Frontiers in Oncology* 12:.
46. Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, Pawlak A, Mino-Kenudson M, Yeap BY, Riely GJ, Iafrate AJ, Arcila ME, Ladanyi M, Engelman JA, Dias-Santagata D, i in. (2013) ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 19(15):4273–4281.
47. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, Abreu FB de, Black CC, Gutmann EJ, Liu X, Tafe LJ, Amos CI, Tsongalis GJ. (2016) The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet* 209(5):195–198.
48. Ruppert A-M, Beau-Faller M, Debievre D, Ouafik L, Westeel V, Rouquette I, Mazières J, Bringuier P-P, Monnet I, Escande F, Ricordel C, Merlio J-P, Janicot H, Lemoine A, Foucher P, i in. (2020) Outcomes of Patients With Advanced NSCLC From the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique Biomarkers France Study by KRAS Mutation Subtypes. *JTO Clinical and Research Reports* 1(3):100052.
49. Arbour KC, Jordan EM, Kim HR, Dienstag J, Yu HA, Sanchez-Vega F, Lito P, Berger M, Solit DB, Hellmann M, Kris MG, Rudin CM, Ni A, Arcila M, Ladanyi M, i in. (2018) Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 24(2):334–340.
50. Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, Wakelee HA. (2019) Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer* 133:144–150.
51. Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, Rulli E, Martelli O, Farina G, Scanni A, Broggin M. (2011) Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22(1):235–237.
52. Ogawa F, Walters MS, Shafquat A, O'Beirne SL, Kaner RJ, Mezey JG, Zhang H, Leopold PL, Crystal RG. (2019) Role of KRAS in regulating normal human airway basal cell differentiation. *Respiratory Research* 20(1):181.
53. Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. (2014) Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkologia w Praktyce Kliniczne* 10(4):199–211.
54. DrugBank.Online. Sotorasib. Dostęp: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15569> (3.4.2022).
55. M.D DCHW. Sotorasib (AMG 510) Precision Cancer Medicine Targets KRAS NSCLC. Dostęp: <https://news.cancerconnect.com/lung-cancer/sotorasib-amg-510-precision-cancer-medicine-targets-kras-nsclc> (20.4.2022).
56. Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej. (2020) Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostęp: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf>.
57. theascreen KRAS RGQ PCR Kit. Dostęp: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-solid-tumor/therascreen-kras-rgq-pcr-kit/> (4.4.2022).
58. Bradley SH, Kennedy MPT, Neal RD. (2019) Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 36(1):19–30.
59. American Cancer Society. (2021) Lung Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. Dostęp: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8705.00.pdf> (28.3.2022).
60. Svaton M, Fiala O, Pesek M, Bortlicek Z, Minarik M, Benesova L, Topolcan O. (2016) The Prognostic Role of KRAS Mutation in Patients with Advanced NSCLC Treated with Second- or Third-line Chemotherapy. *Anticancer Res* 36(3):1077–1082.
61. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. (2018) KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 124:53–64.
62. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, Wagenaar SS, Vanderschueren RG, Zandwijk N van, Mooi WJ. (1990) K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323(9):561–565.
63. Nadal E, Chen G, Prensner JR, Shiratsuchi H, Sam C, Zhao L, Kalemkerian GP, Brenner D, Lin J, Reddy RM, Chang AC, Capellà G, Cardenal F, Beer DG, Ramnath N. (2014) KRAS-G12C mutation is associated with poor outcome in surgically resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 9(10):1513–1522.
64. El Osta B, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, Owonikoko TK, Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, Sholl LM, Aisner DL, Bunn PA, Khuri FR, Ramalingam SS. (2019) Characteristics and Outcomes of

- Patients With Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* 14(5):876–889.
65. Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ, Leusch MS, Muehlenbein CE, Li L, Jen M-H, Rojubally A, Jansen J, Druyts E. (2020) KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun* 24:100200.
66. NICE. (2022) Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA781]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/resources/sotorasib-for-previously-treated-kras-g12c-mutation-positive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611551797189>.
67. NICE. (2022) Single Technology Appraisal Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10639/documents/committee-papers>.
68. Aggarwal S, Whipple S, Hsu H. (2020) 1339P - Clinicopathological characteristics and treatment patterns observed in real-world care in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and KRAS G12C mutations in the Flatiron Health (FH)-Foundation Medicine (FMI) Clinico-Genomic Database (CGDB). *Annals of Oncology* 31(suppl 4):S860.
69. Aggarwal S, Whipple S, Hsu H. (2020) 1339P Clinicopathological characteristics and treatment patterns observed in real-world care in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and KRAS G12C mutations in the Flatiron Health (FH)-Foundation Medicine (FMI) Clinico-Genomic Database (CGDB). Poster presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Congress; 19-21 September 2020.
70. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. (2014) Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 6:423–432.
71. [REDACTED]
72. ZUS. (2021) Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa - Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
73. Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. (2019) The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res* 28(7):1849–1861.
74. Kowalski DM, Krawczyk P. (2013) Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu w kontekście programu lekowego. *OncoReview* 3:96–101.
75. Immune Checkpoint Inhibitor. Dostęp: <https://encyclopedia.pub/entry/2469> (30.3.2022).
76. Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, Gaida K, Holt T, Knutson CG, Koppada N, Lanman BA, Werner J, Rapaport AS, San Miguel T, Ortiz R, i in. (2019) The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 575(7781):217–223.
77. Lanman BA, Allen JR, Allen JG, Amegadzie AK, Ashton KS, Booker SK, Chen JJ, Chen N, Frohn MJ, Goodman G, Kopecky DJ, Liu L, Lopez P, Low JD, Ma V, i in. (2020) Discovery of a Covalent Inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the Treatment of Solid Tumors. *J. Med. Chem.* 63(1):52–65.
78. EMA. (2022) Lumykras. Authorisation details. Text, Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumykras> (1.4.2022).
79. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, i in. (2021) Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *New England Journal of Medicine* 384(25):2371–2381.
80. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
81. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
82. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
83. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. (2016) Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:1023–1028.
84. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A(5):635–642.
85. Planchard D, Popat S, Kerr K. (2020) On behalf of the ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.
86. NICE. (2019) Lung cancer: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.

87. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leighl NB, Phillips T, Riely GJ, i in. (2020) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 38(14):1608–1632.
88. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leighl NB, Moffitt PR, Phillips T, i in. (2021) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 39(9):1040–1091.
89. NICE. (2014) Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer TA310. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602419724997>.
90. NICE. (2018) Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy TA 520. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/resources/atezolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82606833755845>.
91. NICE. (2018) Ceritinib for untreated ALK- positive non-small-cell lung cancer TA500. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500/resources/ceritinib-for-untreated-alkpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606712823493>.
92. NICE. (2018) Crizotinib for treating ROS1-positive advanced non- small-cell lung cancer TA529. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta529/resources/crizotinib-for-treating-ros1positive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606848872389>.
93. NICE. (2015) Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837>.
94. NICE. (2021) Nivolumab for advanced non- squamous non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta713/resources/nivolumab-for-advanced-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82611131893189>.
95. NICE. (2018) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637>.
96. (2021) Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [TA683]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/resources/pembrolizumab-with-pemetrexed-and-platinum-chemotherapy-for-untreated-metastatic-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82609378374085>.
97. NCCN. (2021) Non-Small Cell Lung Cancer Version 7.2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
98. URPL. (2021) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 3 sierpnia 2021 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/57/akt.pdf.
99. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (8.4.2022).
100. SMC. (2022) Sotorasib 120mg film-coated tablets (Lumykras®) [SMC2443]. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6733/sotorasib-lumykras-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf>.
101. HAS. (2022) Commission de la Transparence. Avis Conditionnel. LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf.
102. PBAC: SOTORASIB. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/691.html> (5.7.2022).
103. PBAC. Meeting outcomes. March 2022. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022-v3.pdf>.
104. [REDACTED]
105. Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P, Metzenmacher M, Wehler T, Kokowski K, Alt J, Schütte W, Büttner R, Heukamp LC, Stenzinger A, Jänicke M, Fleitz A, Zacharias S, Dille S, i in. (2021) KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: A real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 154:51–61.
106. Griesinger F, Eberhardt WEE, Hoffknecht P, Metzenmacher M, Wehler T, Kokowski K, Alt J, Schütte W, Jänicke M, Fleitz A, Zacharias S, Hipper A, Buller M, Weichert W, Groschek M, i in. (2020) 1364P Treatment and outcome of a real-world cohort of patients with advanced, non-squamous NSCLC and KRAS mutations with a special focus on KRAS G12C. *Annals of Oncology* 31:S872.

10. Spis tabel, wykresów, rysunków

Tabele

Tabela 1.	Chorobowość na raka tchawicy i raka płuca (ICD-10 C33 i C34) w Polsce w 2018 roku (KRN) [40]	11
Tabela 2.	Zachorowania na raka płuca (ICD 10:C34) wśród polskich pacjentów w 2019 roku (KRN) [1]	11
Tabela 3.	Zgony na raka płuca (ICD-10:C34) wśród polskich pacjentów w 2019 roku (KRN) [1]..	11
Tabela 4.	Częstość występowania mutacji KRAS u pacjentów z NDRP	12
Tabela 5.	Częstość występowania mutacji KRAS p.G12.C wśród u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS	12
Tabela 6.	Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór	16
Tabela 8.	Absencja chorobowa w latach 2019–2021 roku z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD 10 C34) – dane ZUS [72].....	21
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP.....	27
Tabela 10.	Główne kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: pembrolizumab, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, niwolumab i atezolizumab w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [18]	30
Tabela 11.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [18, 98, 99]	31
Tabela 12.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania sotorasibu	33
Tabela 13.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 [18].....	38
Tabela 14.	Leczenie zastosowane w kolejnych liniach u pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS p. G12C (N =4) [104].....	39
Tabela 15.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	40
Tabela 16.	Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej.....	41
Tabela 17.	Metodyka badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej.....	41
Tabela 18.	Metodyka badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej.....	42
Tabela 19.	Porównanie wyników leczenia pacjentów z mutacją KRAS G12C względem pacjentów z mutacją KRAS inną niż G12C	42
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sotorasibem [25].....	47
Tabela 21.	Preparaty sotorasibu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce URPL oraz ich wytwórcy [25, 99]	48
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem [28]	50
Tabela 23.	Preparaty docetakselu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [28, 98, 99, 114–116].....	51
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych nintedanibem [117].....	53
Tabela 25.	Preparaty nintedanibu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [99, 117, 118]	53
Tabela 26.	Klasyfikacja TNM w raku płuca [36].....	62
Tabela 27.	Stopnie zaawansowania raka płuca [36]	63

Wykresy

Wykres 1.	Udział zachorowań na poszczególne nowotwory złośliwe na świecie wg GLOBOCAN 2020 [39]	10
-----------	---	----

Wykres 2.	Udział zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe na świecie wg GLOBOCAN 2020 [39]	10
Wykres 3.	Współczynnik zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD 10: C34) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2020 [39].....	12
Wykres 4.	Odsetki 5 letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem NDRP w zależności od stadium zaawansowania choroby [59].....	18
Wykres 5.	Mediana przeżycia całkowitego w zależności od linii leczenia pacjentów z NDRP ogółem oraz NDRP i obecnością mutacji KRAS pG12C, NDRP i obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C oraz z NDRP i brakiem mutacji KRAS (dane z bazy FIH-FMI-CGDB) [69].	20
Wykres 6.	Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od linii leczenia pacjentów z NDRP ogółem oraz NDRP i obecnością mutacji KRAS pG12C, NDRP i obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C oraz z NDRP i brakiem mutacji KRAS (dane z bazy FIH-FMI-CGDB) [69]	20
Wykres 7.	Roczne koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 roku z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych [12].....	22
Wykres 8.	Liczba pierwszorazowych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD–10: C50), oraz raka oskrzela i płuca (ICD–10: C34) raka prostaty (ICD–10: C61) oraz raka płuca (ICD–10: C34) w Polsce – dane ZUS [24].....	22
Wykres 9.	Liczba ponownych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD–10: C50), oraz raka oskrzela i płuca (ICD–10: C34) raka prostaty (ICD–10: C61) oraz raka płuca (ICD–10: C34) w Polsce – dane ZUS [72]	22

Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C	8
Rysunek 2.	Klasyfikacja raka płuca. Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2019 [36, 37]...	9
Rysunek 3.	Prawidłowe funkcjonowanie białek KRAS w komórkach płuca (opracowanie własne na podstawie [25, 54, 55].....	14
Rysunek 4.	Działanie białek KRAS z mutacją G12C w patogenezie raka płuca (opracowanie własne na podstawie [25, 54, 55].....	14
Rysunek 5.	Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (opracowanie własne).....	15
Rysunek 6.	Mechanizm działania sotorasibu w NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (opracowanie własne na podstawie [25, 54, 55].....	25
Rysunek 7.	Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS p.G12C lub z nieznanym statusem KRAS p.G12C (z brakiem obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK/ROS1)	28

Aneks A. Skala TNM (ocena stopnia zaawansowania choroby)

Tabela 26.
Klasyfikacja TNM w raku płuca [36]

Cecha	Charakterystyka
T	
T_x	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T₀	Nieobecność cech guza pierwotnego
T_{is}	Rak <i>in situ</i>
T₁	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T_{1a(mi)}	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤5 mm w największym wymiarze
T_{1a}	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T_{1b}	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T_{1c}	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T₂	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej • naciekanie opłucnej trzewnej • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T_{2a}	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T_{2b}	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T₃	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) • nerw przeponowy • osierdzie ścienne <p style="text-align: center;">lub</p> Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T₄	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • śródpiersie • przepona • serce • wielkie naczynia • tchawica • nerw krtaniowy wsteczny • przełyk • kręgi • ostroga główna <p>lub</p> Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca

Cecha	Charakterystyka
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wneki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 27.
Stopnie zaawansowania raka płuca [36]

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3	N1	M0
		N1	M0
		N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b T3 T4	N2	M0
		N2	M0
		N1	M0
		N0, N1	M0
IIIB	T3, T4 T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
		N3	M0
		N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c