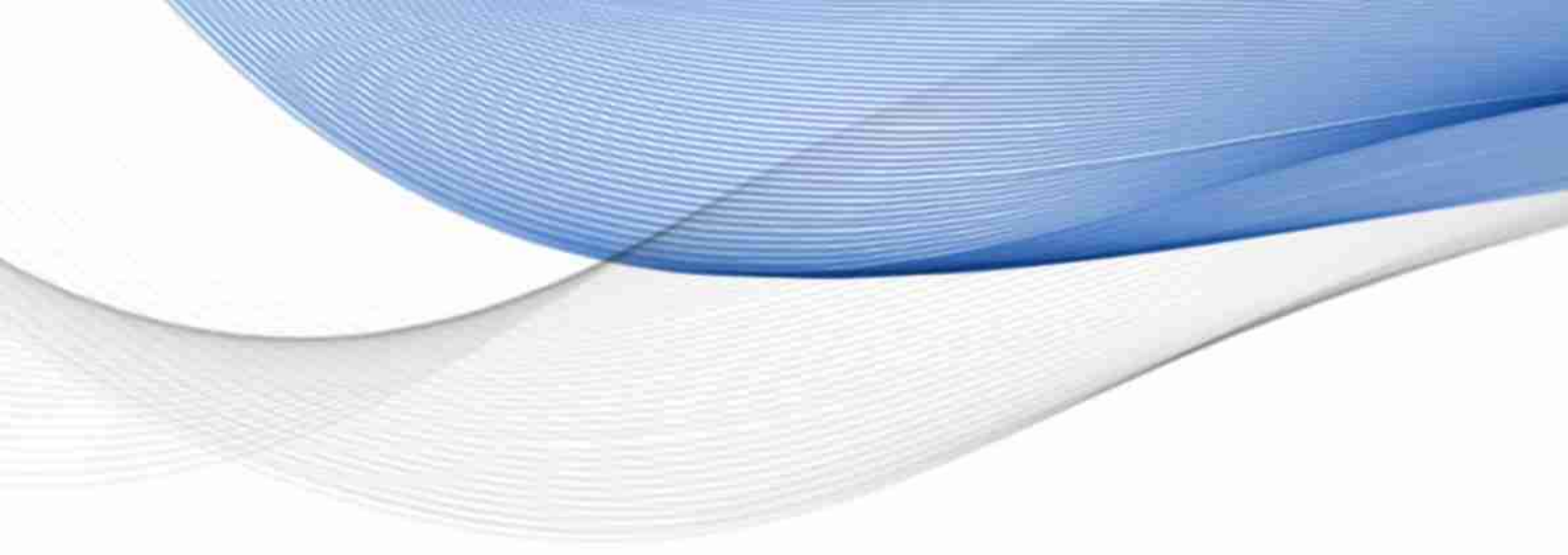




Tepotynib (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2026

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Merck Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Merck Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	12
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Definicja problemu decyzyjnego	13
2.2 Etiologia i patogeneza	15
2.2.1 Mutacje MET	16
2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	19
2.4 Epidemiologia raka płuca	23
2.4.1 Zapadalność i umieralność	23
2.4.1.1 W Europie i na świecie	23
2.4.1.2 W Polsce	28
2.4.2 Chorobowość	30
2.4.2.1 W Europie i na świecie	30
2.4.2.2 W Polsce	33
2.4.3 Epidemiologia mutacji w genie METex14	34
2.4.4 Prognozy	35
2.5 Jakość życia	37
2.6 Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna	39
2.7 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	45
2.8 Diagnostyka molekularna	52
2.9 Aktualne postępowanie medyczne	56
2.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	65
2.11 Wybór populacji docelowej	79
3 Interwencja - tepotynib (Tepmetko®)	80
3.1 Charakterystyka interwencji	80
3.1.1 Status refundacyjny wnioskowanej interwencji	81
3.1.2 Dawkowanie i sposób podania	81
3.1.3 Przeciwwskazania	83
3.1.4 Przedawkowanie	83
3.1.5 Działania niepożądane	84
3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii	85
3.1.7 Kompetencje personelu	86
3.1.8 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	86
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	87
3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	87

3.2.2	Status refundacyjny w Europie	88
3.2.3	Warunki refundacji interwencji wnioskowanej	90
3.2.4	Uzasadnienie grupy limitowej dla interwencji wnioskowanej	91
3.2.5	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	92
3.2.6	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	94
3.2.7	Refundowane technologie medyczne	96
4	Komparator	98
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora	98
5	Efekty zdrowotne	103
6	Rodzaj i jakość dowodów	105
7	Podsumowanie	106
	Spis rycin	107
	Spis tabel	108
	Piśmiennictwo	110

Skróty i akronimy

ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ATP	Adenozynotrifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
cfDNA	Materiał genetyczny nowotworu krążący we krwi obwodowej (ang. <i>circulating tumor DNA</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSC	Nowotworowe komórki macierzyste (ang. <i>cancer stem cells</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DALY	ang. <i>Disability Adjusted Life Year</i>
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>diffusion lung capacity for carbon monoxide</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Small Cell Lung Cancer, SCLC</i>)
EBUS	Ultrasonograficzna bronchofiberoskopia przezoskrzelowa (ang. <i>endobronchial ultrasound</i>)
ECIS	Europejski System Informacji o Nowotworach (ang. <i>European Cancer Information System</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
EUS	Ultrasonografia endoskopowa przezprzełykową (ang. <i>endoscopic ultrasound</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
GCO	Globalne Centrum Obserwacyjne Nowotworów (ang. <i>Global Cancer Observatory</i>)
GGN	Gróna granica normy
HER2	Ludzki receptor czynnika wzrostu naskrórka (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HGF	Czynnik wzrostu hepatocytów (ang. <i>hepatocyte growth factor</i>)
HTA	Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
IASLC	ang. <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

ICI	Inhibitor punktu kontrolnego reakcji immunologicznej (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
IHC	Badania immunohistochemiczne
IHE	ang. <i>Institute for Health Economics</i>
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
KRAS	Wirus mięsaka szczurów Kirsten
LOS	Utrata heterozygotyczności (ang. <i>loss of heterozygosity</i>)
MATE	Transportery wielolekowe i ekstruzji toksyn (ang. <i>multidrug and toxin extrusion transporter</i>)
MLPA	Wielopróbkowa amplifikacja zależna od ligacji (ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>)
MR	Rezonans magnetyczny
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NSCLC)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLST	ang. <i>National Lung Screening Trial</i>
NOS	O nieokreślonym typie (ang. <i>not otherwise specific</i>)
NPZChN	Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych
OCT	Transportery kationów organicznych (ang. <i>organic cation transporter</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PD-L1	ang. <i>Programmed death ligand 1</i>
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem tomografii komputerowej
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PKMP	Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej
PL	Program Lekowy
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RTG	Rentgenografia
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)
TLCO	Współczynnik transferu płucnego dla tlenku węgla (ang. <i>lung transfer factor for carbon monoxide</i>)
TNM	ang. <i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TPR	Region transponowanego promotora (ang. <i>translocated promotor region</i>)

TTF1	Czynnik transkrypcyjny tarczycy (ang. <i>thyroid transcription factor</i>)
UICC	ang. <i>Union for International Cancer Control</i>
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WWRP	Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tepotynibu (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Problem zdrowotny

Rak płuca (ICD-10: C34), znany również jako nowotwór złośliwy pochodzenia oskrzelowego lub nowotwór oskrzelopochodny, obejmuje nowotwory rozwijające się w tchawicy, oskrzelach oraz pęcherzykach płucnych. Nowotwór ten rozwija się z komórek nabłonkowych, które wyścielają drogi oddechowe, a jego najczęstszym miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuc oraz drobne oskrzeliki. Pierwotne nowotwory płuca dzielą się na podstawie ich morfologii na dwie główne grupy: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który występuje u 80-85% pacjentów (w obrębie którego wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, niepłaskonabłonkowego – gruczolowego i wielkokomórkowego) oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), diagnozowany u 15% pacjentów. Ryzyko zachorowania na raka płuca zwiększa się wraz z wiekiem, z większością przypadków występujących po 50. roku życia (96% u mężczyzn i 95% u kobiet), z około 50% przypadków rejestrowanych po 65. roku życia.

Powstanie pierwotnego raka płuca jest wynikiem przemiany komórek macierzystych nabłonka oddechowego, które wskutek zaburzeń genetycznych w procesach wzrostu i podziału komórek przekształcają się w nowotwór. Zaburzenia te często są skutkiem ekspozycji na czynniki rakotwórcze, z paleniem tytoniu jako główną przyczyną, odpowiadającą za około 90% przypadków. Inne czynniki ryzyka to kontakt z substancjami chemicznymi i promieniotwórczymi oraz zanieczyszczenie środowiska, zwłaszcza powietrza. Istotną rolę w rozwoju nowotworu płuca odgrywają także zaburzenia w obrębie protoonkogenów. U 60% pacjentów z gruczolakorakiem i do 80% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym występuje znana mutacja czynnika onkogennego. Powszechnie przyjmuje się, że kluczowe znaczenie w patogenezie raka płuca mają mutacje w genach *EGFR*, kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*) oraz wirusa mięsaka szczurów Kirsten (*KRAS*).

Receptor MET jest kodowany przez onkogen MET, zlokalizowany na długim ramieniu ludzkiego chromosomu 7 (7q31). Wykazano, że MET wykazuje homologię do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych oraz że jego ligandem jest czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF). Dogłębna znajomość biologii tego receptora w tkankach prawidłowych przyczyniła się do lepszego zrozumienia roli HGF i MET w nowotworzeniu. Nieprawidłowa sygnalizacja osi HGF-MET sprzyja proliferacji nowotworu, inwazyjnemu wzrostowi, angiogenezie oraz tworzeniu przerzutów. Somatyczne mutacje wpływające na miejsca splicingowe eksonu 14. genu *MET* (ang. *MET exon 14 skipping*, *METex14*), kodującego region przybłonowy, zostały po raz pierwszy opisane w drobnokomórkowym a następnie w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz w innych typach nowotworów. Mutacje te obejmują mutacje punktowe, insercje lub delecje i prowadzą do trwałej utraty regionu przybłonowego z transkryptu MET. Mutacje prowadzące do pominięcia 14. eksonu (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego wykluczają się wzajemnie z innymi czynnikami onkogennymi, takimi jak *EGFR*, *KRAS* czy *BRAF* oraz rearanżacjami *ALK* czy *ROS1*. Jednocześnie mogą współwystępować z innymi aberracjami genetycznymi, w tym amplifikacją *MET*, *MDM2*, *CDK4*, a także z mutacjami *PI3KCA*.

Rak płuca w początkowych stadiach często nie powoduje żadnych objawów, a gdy się one pojawiają, są bardzo ogólne i mogą przypominać infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc lub gruźlicę. Wraz z postępem nowotworu jednym z pierwszych niepokojących sygnałów bywa kaszel, szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub cierpiących na kaszel przewlekły. Do innych często zgłaszanych dolegliwości należą duszności, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie oraz nawracające lub przewlekłe zapalenia płuc. Nowotwór ten jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Szacuje się, że około 70% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w chwili rozpoznania

znajduje się już w nieoperacyjnym stadium III lub IV. Średni pięcioletni wskaźnik przeżycia dla niedrobnokomórkowego raka płuca, uwzględniający wszystkie stadia choroby, wynosi około 18% i jest silnie zróżnicowany w zależności od stopnia zaawansowania - od 68-92% w stadium I do poniżej 1-10% w stadium IV. W Polsce tylko około 14,5% pacjentów z rakiem płuca przeżywa pięć lat po rozpoznaniu. Retrospektywne badanie przeprowadzone przez Tong i wsp. (2016) wykazało, że oprócz stadium choroby ($p < 0,001$), potwierdzone mutacje METex14 (HR=2,156; 95% CI: 1,096; 4,242) były niezależnymi czynnikami złego rokowania dla przeżycia całkowitego pacjentów (ang. *overall survival*, OS).

Epidemiologia raka płuca

W 2022 roku na całym świecie zdiagnozowano 2,48 miliona nowych przypadków zachorowania na raka płuca, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów. W Europie rak płuca w 2022 roku był trzecim najczęściej występującym nowotworem, odnotowanym u około 485 tys. pacjentów i odpowiadał za prawie 376 tys. zgonów. W Polsce rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym i główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami. Według szacunków ECIS, w 2022 roku w Polsce zarejestrowano ponad 30 tys. nowych zachorowań na raka płuca, co stanowiło 14,5% ogólnej liczby wszystkich nowotworów oraz łącznie 26 035 zgonów z powodu raka płuca, co oznacza, że rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów spośród wszystkich nowotworów, odpowiadając za 21,7% przypadków. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w 2023 roku w Polsce zarejestrowano około 21 068 nowych przypadków raka tchawicy, oskrzeli i płuca (ICD-10: C33-C34) oraz 22 168 zgonów z powodu tych nowotworów. Polska ma wyższe wskaźniki zapadalności (37,4/100 tys.) i śmiertelności (29,4/100 tys.) z powodu raka płuca w porównaniu do średnich dla Europy. Dodatkowo, Polska odnotowuje jedno z najwyższych współczynników zgonów z powodu raka płuca wśród krajów europejskich.

Mutacje METex14 to rzadkie mutacje uzależnione od typu histologicznego raka. Ich częstość szacuje się na około 3-4% populacji pacjentów z NDRP, która waha się w zależności od różnego regionu geograficznego - w Europie częstość występowania oscyluje na poziomie od 0,5% do 3,3%. Mutacja METex14 definiuje odrębną populację pacjentów - obejmuje głównie pacjentów w podeszłym wieku z histologią niepłaskonabłonkową, występuje częściej u kobiet i osób niepalących.

Diagnostyka molekularna

Proces diagnostyczny raka płuca obejmuje zarówno potwierdzenie rozpoznania, jak i określenie stopnia zaawansowania choroby. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących nowotwór płuca, postępowanie diagnostyczne opiera się na przeprowadzeniu wywiadu medycznego, badania fizykalnego, badań obrazowych, endoskopowych oraz laboratoryjnych, a także na ocenie patomorfologicznej i molekularnej materiału biologicznego. Szacuje się, że u około 69% pacjentów z zaawansowanym NDRP możliwe jest zidentyfikowanie molekularnego celu terapeutycznego w kluczowych onkogenach, co umożliwia optymalizację leczenia, wskazanie pacjentów kwalifikujących się do terapii celowanej oraz uniknięcie terapii nieskutecznych klinicznie.

Diagnostyka molekularna obejmuje ocenę biomarkerów w materiale tkankowym i cytologicznym, a alternatywnie możliwe jest wykorzystanie biopsji płynnej, bazującej na krążącym we krwi obwodowej wolnym materiale genetycznym nowotworu. W przypadku określania obecności zmian METex14 u pacjentów z NDRP przeprowadza się ilościową odwrotną transkrypcję PCR w czasie rzeczywistym (qRT-PCR), sekwencjonowanie Sangera i sekwencjonowanie następnej generacji. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku, preferowaną metodą diagnostyczną jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). Panele genomowe wykonywane techniką NGS umożliwiają wykrycie mutacji/fuzji genomowych w typowych biomarkerach (EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF) oraz nowych celów terapeutycznych (NTRK1/2/3, MET, FGFR1/2/3, RET) w jednym etapie.

Technologie alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W leczeniu raka płuca wyróżnia się kilka podejść: leczenie radykalne, które ma na celu całkowite wyleczenie choroby; leczenie paliatywne, które koncentruje się na przedłużeniu życia pacjenta, którego wyleczenie jest już niemożliwe; leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia pacjenta. Wybór metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, kondycji poszczególnych organów oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Dostępne opcje leczenia niezależnie od linii leczenia obejmują: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, radiochemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapię.

W najnowszej rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku nie uwzględniono sposobu leczenia pacjentów z mutacją *METex14*. W przypadku chorych w stopniu IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz chorych w stopniu IIIB i IIIC wytyczne zalecają radiochemioterapię lub samodzielną radioterapię. U pacjentów w stadium IIIB (T4N2M0), niekwalifikujących się do radioterapii lub radiochemioterapii, zaleca się samą chemioterapię. U pacjentów w IV stopniu zaawansowania w zależności od specyficznej sytuacji klinicznej możliwe opcje terapeutyczne to: chemoterapia, leki ukierunkowane molekularnie (z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK), immunoterapia, immunochemioterapia, paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe. Wszystkie ze zidentyfikowanych międzynarodowych wytycznych w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją *METex14* zalecają tepotynib, będący interwencją wnioskowaną, lub kapmatynib.

Wytyczne NCCN z 2026 roku w drugiej i kolejnych liniach leczenia NDRP, jeśli po leczeniu terapią systemową nastąpi progresja choroby, zalecają tepotynib lub kapmatynib jako opcje preferowane lub kryzotynib - w pewnych okolicznościach. Jeśli po terapii systemowej w pierwszej linii oraz leczeniu kapmatynibem, tepotynibem lub kryzotynibem w drugiej linii nastąpi progresja choroby zaleca się późną terapię systemową (NCCN 2026). W wytycznych NCI z 2025 roku w przypadku pacjentów z nowodiagnozowanym NDRP w IV stopniu zaawansowania i mutacją w genie *MET* w drugiej linii leczenia zaleca się tepotynib lub kapmatynib, chemioterapię (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, datopotamab deruxtekan, pemetreksed), immunoterapię (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) lub ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, niefunkcjonalnymi guzami neuroendokrynnymi (NCI 2025). Wytyczne ASCO z 2025 roku dla pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej terapii celowanej na mutację *METex14* w drugiej linii leczenia zalecają tepotynib lub kapmatynib. U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną należy zaoferować standardową terapię zgodnie z wytycznymi dot. pacjentów bez zmian kierujących leczenie, tj. u pacjentów wcześniej leczonych immunoterapią zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych immunochemioterapią - docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem lub bez niego, pemetreksed lub gemcytabinę (jeśli pacjent otrzymał wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny) lub trastuzumab deruxtekan (jeśli pacjent ma nadekspresję HER2) (ASCO 2025, 2025a). Wytyczne ESMO z 2025 roku zalecają leczenie kapmatynibem w pierwszej i w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej lub tepotynib w pierwszej lub w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej (ESMO 2025). Leczenie pacjentów z NDRP z mutacją *METex14*, zgodnie z wytycznymi NICE z 2024 roku, jest zależne od histologii nowotworu oraz poziomu PD-L1. Wytyczne rekomendują tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia, zarówno dla pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP niezależnie od poziomu PD-L1.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (afatynib, ozymertynib, kryzotynib, entrektytib, alektynib, brygatynib, lorlatynib, sotorasib, nintedanib, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, cempiplimab, niwolumab, durwalumab) oraz w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34 (karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina, pemetreksed, erlotynib, gefitynib).

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Rak płuca jest jednym z największych zagrożeń zdrowotnych w populacji, głównie ze względu na to, że często jest diagnozowany w zaawansowanym stadium oraz charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, częstymi przerzutami i opornością na leczenie. Wysoka liczba nowych przypadków każdego roku sprawia, że rak płuca stanowi poważne obciążenie zarówno społeczne, jak i ekonomiczne. W Polsce nowotwór ten generuje większe koszty ekonomiczne niż rak piersi, jelita grubego czy prostaty, obejmujące zarówno bezpośrednie wydatki na opiekę zdrowotną, jak i pośrednie koszty, takie jak utrata produktywności. Rak płuca prowadzi również do największej utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych i generuje największe koszty związane z niezdolnością do pracy, zaraz po raku piersi. Pomimo istotnego postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz wprowadzania nowoczesnych metod terapeutycznych, uzyskiwane efekty kliniczne nadal pozostają niezadowalające. Ze względu na niespecyficzne objawy, często przypisywane wcześniej istniejącym chorobom układu oddechowego, pacjenci z rakiem płuc często nie otrzymują diagnozy choroby, dopóki ich nowotwór nie osiągnie zaawansowanego stadium. W Polsce diagnoza najczęściej stawiana jest w III (24-38% przypadków) oraz IV (47-62% przypadków) stadium zaawansowania, co wyklucza pacjentów z potencjalnie radykalnej operacji. U pacjentów w III stadium zaawansowania, leczonych radioterapią lub radiochemioterapią, pięcioletni wskaźnik przeżycia sięga około 35%, natomiast u pacjentów ze zdiagnozowanymi przerzutami odległymi w IV stadium zaawansowania - 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi zaledwie 6,3%.

Obraz kliniczny niedrobnokomórkowego raka płuca jest na ogół zgodny u pacjentów z obecnymi lub bez mutacji *METex14*. Zmiany *MET*, w tym mutacje *METex14* uważa się za sprzyjające wzrostowi guza, inwazji i przerzutom. Co więcej, obecność zmian *MET* jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z NDRP i wiąże się z gorszym przeżyciem całkowitym. Pacjenci z obecną mutacją *METex14* mieli medianę OS wynoszącą około 1 roku w porównaniu do 5,5 roku u pacjentów bez mutacji *MET*. Zazwyczaj są to też osoby starsze, których leczenie może być trudne ze względu na choroby współistniejące i słabszy stan sprawności. Chociaż dostępnych jest niewiele danych na temat wzorców przerzutów w niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją *METex14*, uważa się, że mózg jest jednym z najczęstszych miejsc przerzutowania. Przerzuty do mózgu występują u 40% pacjentów z NDRP i wiążą się ze słabym wskaźnikiem przeżycia całkowitego, wahając się w zakresie od 3,02 do 14,78 miesięcy, przy medianie 7,0 miesięcy.

W ciągu ostatniej dekady odkrycie możliwych do ukierunkowanego leczenia zmian genomowych w NDRP zrewolucjonizowało terapię pacjentów, których nowotwory zawierają mutacje w genach takich jak *EGFR*, *ALK* czy *ROS1*. W ostatnim czasie aktywujące mutacje oraz amplifikacja genomowa genu *MET* wyłoniły się jako atrakcyjne, możliwe do ukierunkowania terapeutycznie zmiany genomowe, co stało się podstawą do rozpoczęcia licznych badań klinicznych. Nie istnieje określona ścieżka leczenia specyficzna dla *METex14*, ponieważ w warunkach polskich aktualnie nie ma dostępnych celowanych metod leczenia. Osobom z obecną mutacją *METex14* oferowana jest taka sama standardowa opieka jak osobom z NDRP, ale bez tego konkretnego biomarkera onkogenego. Do tych terapii należą chemioterapia oparta na związkach platyny, immunoterapia oraz kombinacje chemioterapii i immunoterapii, które charakteryzują się jednak suboptymalną skutecznością.

Wnioskuje się o finansowanie tepotynibu w II i kolejnych liniach zaawansowanego NDRP z mutacją *METex14* u pacjentów po progresji choroby po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczne ukierunkowane leczenie *METex14* i opcje leczenia, które można wykorzystać we wszystkich liniach terapii w celu wydłużenia przeżycia. Uważa się, że w momencie wprowadzenia tepotynibu do refundacji, populacja obciążona mutacją *METex14* skorzysta na korzystnym profilu bezpieczeństwa tepotynibu oraz na zmniejszonym obciążeniu terapii doustnej, która nie wymaga obecności na oddziałach dziennych, jak to ma miejsce w przypadku chemioterapii i immunochemioterapii.

Opis wnioskowanej technologii

Tepotynib jest wysoce selektywnym, silnym, odwracalnym, kompetycyjnym wobec adenozy-notrifosforanu, drobnocząsteczkowym inhibitorem MET typu Ib. Mechanizm działania tepotynibu w sposób zależny od dawki polega na blokowaniu fosforylacji MET i zależne od MET kaskady sygnałów, takie jak szlaki kinazy fosfatydyloinozytolowej 3/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK) (ChPL Tepmetko). We wrześniu 2019 r. tepotynib uzyskał w Stanach Zjednoczonych status terapii przełomowej w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją METex14.

Dostępne dowody kliniczne oraz aktualna praktyka kliniczna, zarówno na arenie polskiej, jak i międzynarodowej, wskazują, że komparatorem dla tepotynibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacją w genie METex14 powinno być stosowanie docetakselu w monoterapii bądź w skojarzeniu z nintedanibem. Porównanie preparatu Tepmetko® z przyjętym komparatorem zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu zostanie przedstawiona w oparciu o 1 nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne - VISION (NCT02864992).

Biorąc pod uwagę wysoką zapadalność i śmiertelność z powodu raka płuca, niejednorodność nowotworu, bardzo słabe rokowanie, obecność mutacji METex14 sprzyjającej wzrostowi guza, inwazji i przerzutom oraz brak leczenia celowanego, konieczne jest wprowadzenie nowych możliwości leczenia w celu poprawy wyników i wydłużenie przeżycia pacjentów, u których występuje największa niezaspokojona potrzeba medyczna. Preparat Tepmetko® (tepotynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”, rozszerzając możliwości terapeutyczne w populacji pacjentów z NDRP po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego oraz z mutacją METex14, dla której w chwili obecnej nie jest refundowana żadna substancja czynna.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tepotynibu (Tepmetko®) w II i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania ozymertynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem decyzyjny

2.1 Definicja problemu decyzyjnego

Rak płuca, znany również jako nowotwór złośliwy pochodzenia oskrzelowego lub nowotwór oskrzelopochodny, odnosi się do raka obejmującego tchawicę, oskrzela i pęcherzyki płucne. Nowotwór ten rozwija się z komórek nabłonkowych, które wyściełają drogi oddechowe, a jego najczęstszym miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuc oraz drobne oskrzeliki (KRN 2013).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc są oznaczane kodem C34 w systemie ICD-10, natomiast w klasyfikacji ICD-11 przypisano im kod 2C25. Zgodnie z ICD-10:

- C34.0 oskrzele główne;
- C34.1 płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne;
- C34.2 płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe;
- C34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne;
- C34.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca;
- C34.9 oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10 2019, ICD-11 2022).

Tab. 1 Podział raka płuca zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz ICD-11 (ICD-10 2019, ICD-11 2022).

Kod	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzelu główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzelu lub płuco, nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.Y	Inne nieokreślone nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc

Pierwotne nowotwory płuca klasyfikuje się na podstawie ich morfologii, która determinuje cechy kliniczne, przebieg choroby oraz sposób postępowania terapeutycznego:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), rozpoznawany u 80-85% chorych, w ramach którego wyróżnia się:
 - rak płaskonabłonkowy: stanowi około 30% przypadków i częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet; charakteryzuje się powolnym wzrostem, a jego rozsiew zachodzi głównie drogą limfatyczną i krwionośną. Najczęściej lokalizuje się w dużych oskrzelach, w okolicy wnęki płuca,
 - rak niepłaskonabłonkowy:
 - rak gruczołowy: odpowiada za około 40% przypadków i jest częściej wykrywany u kobiet. Najczęściej rozwija się w drobnych oskrzelach w obwodowej części płuc. Cechuje go stosunkowo powolny wzrost miejscowy, jednak ma skłonność do częstego naciekania na opłucną i z uwagi na bogate unaczynienie, do tworzenia przerzutów odległych,
 - rak wielkokomórkowy: występuje u niecałych 10% chorych. Może pojawiać się w różnych lokalizacjach, ale najczęściej w dużych i średnich oskrzelach. Pod względem przebiegu i obrazu klinicznego przypomina gruczolakoraka, a jego cechą charakterystyczną jest szybki wzrost miejscowy, jak i przez przerzuty do narządów odległych,
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP; ang. *Small Cell Lung Cancer*, SCLC), rozpoznawany u około 15% chorych; obejmuje zwykle duże oskrzela w okolicy wnęki oraz węzły chłonne wędkowe i śródpiersiowe. Charakteryzuje go agresywny wzrost i wczesny rozsiew, prowadząc do szybkiego pojawiania się przerzutów w węzłach chłonnych oraz odległych narządach. W momencie diagnozy u większości pacjentów obecne są już przerzuty do węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, nadnerczy, tkanek miękkich i na skórze. Rak drobnokomórkowy wywodzi się z komórek o właściwościach neuroendokrynnych, co często skutkuje występowaniem objawów neurologicznych i endokrynologicznych związanych z zespołami paranowotworowymi (Modlińska 2016),
- rzadkie nowotwory płuc, stanowią mniej niż 5% spośród wszystkich rozpoznawanych przypadków i obejmują m.in. raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, mięsakoraka, nowotwór typu śliniankowego, rakowiaki oraz wyjątkowo rzadkie zmiany wywodzące się z tkanek mezenchymalnych, zarodkowych lub z układu chłonnego (Szczeklik 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono obowiązującą patomorfologiczną klasyfikację raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) z 2021 roku (WHO 2021, PTOK 2025).

Tab. 2 Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku (WHO 2021, PTOK 2025).

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	• rak gruczołowy tapetujący, • rak gruczołowy zrazikowy,

Typ	Podtyp
	• rak gruczołowy brodawkowy, • rak gruczołowy drobnobrodawkowy, • rak gruczołowy lity, • rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu, • rak gruczołowy koloidalny, • rak gruczołowy typu płodowego, • rak gruczołowy typu jelitowego, • rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu, • zmiany przedinwazyjne: ◦ atypowa hiperplazja gruczołakowata, ◦ rak gruczołowy <i>in situ</i> z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu.
Rak płaskonabłonkowy	• rak płaskonabłonkowy rogowaciejący, • rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący, • rak płaskonabłonkowy bazaloidalny, • rak limfoepitelialny, • zmiana przedinwazyjna - rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i>.
Nowotwory neuroendokrynne	• rak drobnokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego, • rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny z odmianą w postaci raka złożonego, • rakowiaki typowy i atypowy, • zmiana przedinwazyjna - rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc z komórek neuroendokrynnnych.
Rak wielkokomórkowy	-
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	-
Raki mięsakowate	• rak mięsakowaty pleomorficzny, • rak wrzecionowatokomórkowy, • rak olbrzymiokomórkowy, • mięsakorak, • blastoma płuc.
Raki typu z gruczołów ślinowych	• rak śluzowo-naskórkowy, • rak gruczołowo-torbielowaty.
Raki nieklasyfikowane	• rak z obecnością zaburzeń NUT, • niezróżnicowany nowotwór klatki piersiowej z niedoborem SMARCA4.

2.2 Etiologia i patogeneza

Pierwotny rak płuca to nowotwór rozwijający się z komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe. Uważa się, że jego rozwój najprawdopodobniej wynika z przekształcenia komórek macierzystych prawidłowego nabłonka oddechowego na skutek zaburzeń genetycznych wpływających na procesy wzrostu i podziału komórek (PTOK 2022). Prawdopodobieństwo rozwoju złośliwego nowotworu płuca zwiększa się wraz z wiekiem. Zdecydowana większość zachorowań rozpoznawana jest po 50. roku życia - dotyczy to 96% przypadków u mężczyzn oraz 95% u kobiet. Około połowa wszystkich diagnoz u obu płci przypada na osoby powyżej 65. roku życia. Najwyższe ryzyko wystąpienia raka płuca obserwuje się u mężczyzn

w ósmej dekadzie życia, natomiast u kobiet szczyt zachorowań przypada na okres między szóstą a siódmą dekadą życia (KRN 2024).

Najważniejszym czynnikiem prowadzącym do powstania raka płuca, odpowiedzialnym za około 80% zachorowań u kobiet i około 90% u mężczyzn, jest aktywne lub bierne palenie tytoniu. Szacuje się, że czynne palenie odpowiada za blisko 90% przypadków, natomiast palenie bierne - za około 30% zachorowań wśród osób niepalących, ale mieszkających z palaczami oraz około 25% przypadków wśród innych osób niepalących (Jassem 2021). Częstość występowania nowotworów płuca rośnie proporcjonalnie zarówno względem długości trwania nałogu, jak i ilości wypalanych papierosów. Według badań epidemiologicznych Dela Cruz i wsp. z 2011 roku, palenie 20 papierosów dziennie zwiększa ryzyko zachorowania około 20-25-krotnie (Dela Cruz 2011). Istotny wpływ na ryzyko ma również wiek, w którym zaprzestano palenia - u mężczyzn, którzy rzucili palenie w wieku 60, 50, 40 i 30 lat, prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuca do 70. roku życia wynosi odpowiednio 10%, 6%, 3% i 2% (Peto 2000).

Szkodliwość dymu tytoniowego wynika z obecności licznych substancji o działaniu rakotwórczym. W dymie papierosowym znajduje się ponad 4 000 związków chemicznych, m.in. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, N-nitrozoaminy, benzen, chlorek winylu, arsen, chrom, a także pierwiastki promieniotwórcze, takie jak bizmut, polon czy radon wraz z produktami ich rozpadu (Hoffmann 1997). Szczególnie niebezpieczne są produkty niepełnego spalania tytoniu, do których należą m.in. benzopiren, dwubenzopiren, benzoantracen czy metylochryzen. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) zidentyfikowała w dymie tytoniowym co najmniej 50 substancji o udowodnionym działaniu kancerogennym.

Drugim najistotniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka płuca jest narażenie na substancje o działaniu rakotwórczym oraz pierwiastki promieniotwórcze, takie jak azbest, chrom, arsen, krzemionka czy radon. Do istotnych czynników ryzyka zalicza się również wpływ środowiska oraz zanieczyszczenie powietrza. Badania wskazują, że częstość występowania raka płuca jest wyraźnie wyższa na terenach silnie zurbanizowanych i uprzemysłowionych, szczególnie w rejonach o dużym natężeniu ruchu samochodowego zdominowanego przez pojazdy z silnikami spalinowymi (Chen 2008). Z danych przedstawionych przez Alberga i współautorów w 2003 roku wynika, że ekspozycja zawodowa odpowiada za 9-15% przypadków raka płuca, narażenie na radon za około 10%, natomiast zanieczyszczenie powietrza zewnętrznego za 1-2% zachorowań (Alberg 2003).

2.2.1 Mutacje MET

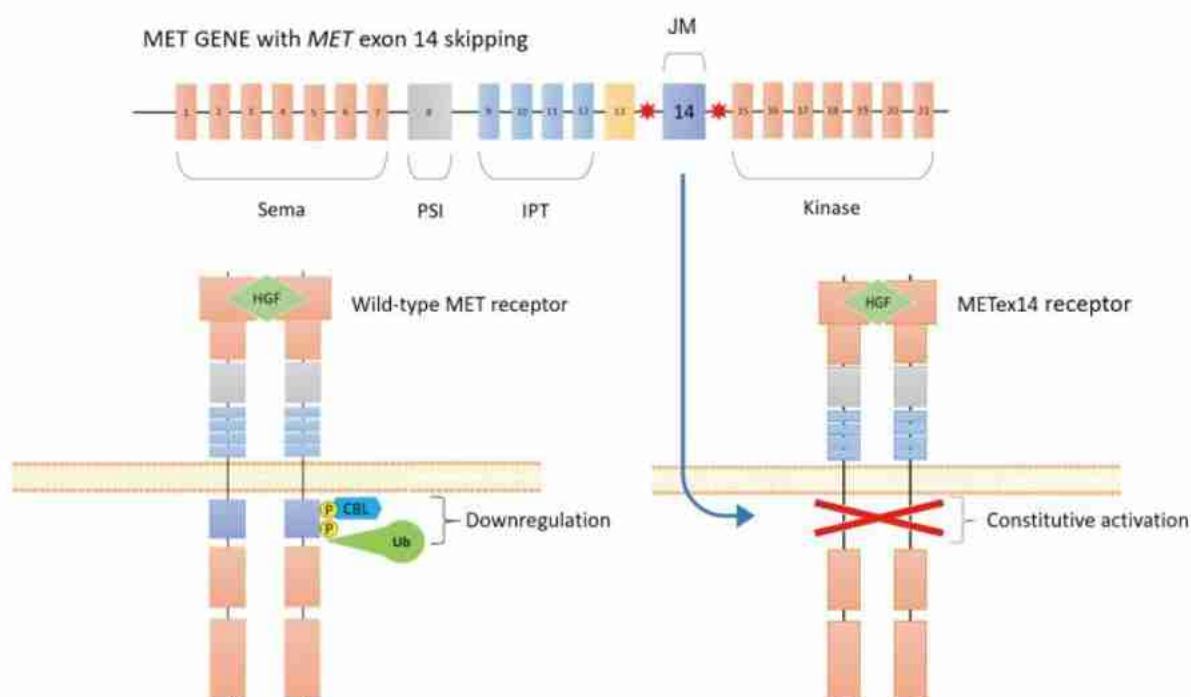
Istotną rolę w rozwoju nowotworu płuca odgrywają także czynniki genetyczne, w tym dziedziczne polimorfizmy genów uczestniczących w detoksykacji szkodliwych składników dymu tytoniowego oraz mutacje genów odpowiedzialnych za mechanizmy naprawy DNA. Rozwój i progresja raka płuca są związane z zaburzeniami w obrębie protoonkogenów, takimi jak zwiększona aktywność genów *KRAS* i *EGFR*, a także obniżona funkcja genów supresorowych, w tym *TP53*, *RB* oraz *LRP1B* (Szczeklik 2023). Charakterystycznym zjawiskiem dla raka płuca jest również utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOH) w regionach chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q oraz 17p (Jassem 2021). U 60% pacjentów z gruczolą-

korakiem i do 80% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym występuje znana mutacja czynnika onkogennego. Powszechnie przyjmuje się, że kluczowe znaczenie w patogenezie raka płuca mają mutacje w genach *EGFR*, kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*) oraz wirusa mięsaka szczurów Kirsten (*KRAS*) (Hirsch 2017).

Receptor MET jest kodowany przez onkogen MET, zlokalizowany na długim ramieniu ludzkiego chromosomu 7 (7q31). Onkogen ten został po raz pierwszy zidentyfikowany w linii komórkowej ludzkiego mięsaka kościopochodnego, zawierającej transformujące białko fuzyjne TPR-MET, powstałe w wyniku rearanżacji pomiędzy regionem transponowanego promotora (ang. *translocated promotor region*, TPR) na chromosomie 1 (koniec 5') a genem MET na chromosomie 7 (koniec 3'). Wykazano, że MET wykazuje homologię do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych oraz że jego ligandem jest czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF) (Giordano 1989).

Dogłębna znajomość biologii tego receptora w tkankach prawidłowych przyczyniła się do lepszego zrozumienia roli HGF i MET w nowotworzeniu. Nieprawidłowa sygnalizacja osi HGF-MET sprzyja proliferacji nowotworu, inwazyjnemu wzrostowi, angiogenezie oraz tworzeniu przerzutów (Comoglio 2018). Ekspresja i sygnalizacja MET są również kluczowe dla ekspansji i utrzymania nowotworowych komórek macierzystych (ang. *cancer stem cells*, CSC). Konstytutywna aktywacja MET jest częstym zjawiskiem w wielu typach nowotworów i może wynikać z różnych mechanizmów, w tym z nadmiernej autokrynej lub parakrynej produkcji HGF, nadekspresji MET lub zaburzeń genetycznych genu MET, takich jak amplifikacja liczby kopii genu oraz mutacje punktowe. Nadekspresja MET, wynikająca ze zwiększonej liczby kopii genu lub regulacji transkrypcyjnej, jest często wykrywana w wielu nowotworach litych, w tym w raku płuca, i koreluje z niekorzystnym rokowaniem (Park 2012).

Ryc. 1 Schemat przedstawiający *MET* typu dzikiego oraz *MET* z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14, skutkującymi utratą domeny przybłonowej i konstytutywną aktywacją receptora (Santarpia 2021).

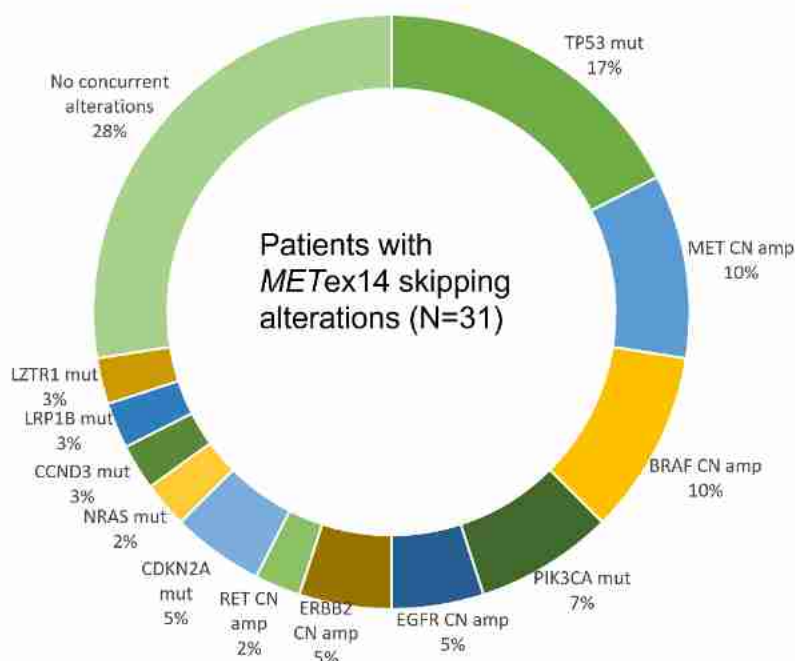


IPT - domena immunoglobulinowo-pleksynowo-transkrypcyjna (ang. *immunoglobulin-plexin-transcription*); HGF - czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*); PSI - domena plexyna-semaforyna-integrina (ang. *plexin-semaphorin-integrin*); JM - domena przybłonowa (ang. *juxtamembrane*).

Somatyczne mutacje wpływające na miejsca splicingowe eksonu 14. genu *MET* (ang. *MET exon 14 skipping*, METex14), kodującego region przybłonowy, zostały po raz pierwszy opisane w drobnokomórkowym raku płuca, a następnie w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz w innych typach nowotworów. Mutacje te obejmują mutacje punktowe, insercje lub delecje i prowadzą do „pominięcia eksonu 14”, skutkującego trwałą utratą regionu przybłonowego z transkryptu MET (Ryc. 1). Region ten zawiera resztę tyrozyny (Tyr1003), która odpowiada za efektywną rekrutację ligazy ubikwitinowej CBL, niezbędnej do internalizacji i degradacji receptora MET. Ponadto domena ta zawiera resztę seryny (Ser985), fosforylowaną przez kinazę białkową C (PKC), która przyczynia się do wygaszania aktywności kinazy receptora. W konsekwencji utrata eksonu 14. prowadzi do zwiększonej stabilności receptora MET, jego nasilonej ekspresji na powierzchni komórki oraz przedłużonej aktywacji szlaków sygnałowych downstream, co nadaje komórkom właściwości onkogenne (Santarpia 2021).

Co istotne, podobnie jak w przypadku innych aktywujących onkogenów, mutacje prowadzące do pominięcia 14. eksonu (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego wykluczają się wzajemnie z innymi czynnikami onkogennymi, takimi jak *EGFR*, *KRAS* czy *BRAF* oraz rearanżacjami *ALK* czy *ROS1*. Jednocześnie mogą współwystępować z innymi aberracjami genetycznymi, w tym amplifikacją *MET*, *MDM2*, *CDK4*, a także z mutacjami *PI3KCA* (Santarpia 2021). Uważa się, że zmiany onkogenne w *MET*, takie jak mutacja *METex14* lub amplifikacja *MET*, sprzyjają proliferacji guza, wzrostowi inwazyjnemu i rozprzestrzenianiu się przerzutów (Drilon 2017).

Ryc. 2 Obserwowane mutacje napędowe występujące u chorych na NDRP, równocześnie ze zmianami METex14 (Liu 2021).



2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny

Rak płuca może rozwijać się centralnie i obejmować obszar dużych oskrzeli lub w obszarze obwodowym, przy czym pojedyncze zmiany są rzadko spotykane bez towarzyszącego powiększenia węzłów chłonnych. We wczesnych stadiach choroba często rozwija się bezobjawowo, a pojawiające się dolegliwości mają nieswoisty charakter i mogą przypominać zakażenia dróg oddechowych, co sprzyja ich lekceważeniu przez chorych. Wraz z postępem nowotworu jednym z pierwszych niepokojących sygnałów bywa kaszel, szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub cierpiących na kaszel przewlekły. Objaw ten dotyczy ponad połowy pacjentów. Do innych często zgłaszanych dolegliwości należą duszność (30-40%), ból w klatce piersiowej (25-35%), krwioplucie (15-30%) oraz nawracające lub przewlekłe zapalenia płuc (15-20%) (Jassem 2021). Objawy raka płuca można podzielić na:

- objawy podmiotowe, obejmujące dolegliwości ogólnoustrojowe oraz objawy wynikające z miejscowego rozrostu guza i związane z przerzutami odległymi:
 - objawy ogólnoustrojowe: bóle stawów, osłabienie i uczucie zmęczenia, brak apetytu, stany podgorączkowe lub gorączka, postępująca utrata masy ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego, objawy zakrzepowego zapalenia żył;

- objawy wynikające z miejscowego naciekania: kaszel, duszności, nasilony ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, nawracające zapalenia płuc, osłabienie mięśni kończyn górnych, zespół żyły głównej górnej (w przypadku naciekania opłucnej lub ściany klatki piersiowej), zaburzenia rytmu serca (przy zajęciu osierdzia lub serca), chrypka spowodowana porażeniem nerwu krtaniowego wstecznego, zespół Hornera (przy zajęciu szczytu płuca) oraz dysfagia wynikająca z wtórnej achalazji lub naciekania struktur śródpiersia;
- objawy spowodowane przerzutami do narządów odległych:
 - przerzuty do kości: bóle kostne, rzadziej złamania patologiczne i objawy uciskowe;
 - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego: bóle głowy, objawy ogniskowe i neurologiczne, takie jak drgawki, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci, zmiany zachowania i osobowości;
 - przerzuty do wątroby: hepatomegalia, bóle w nadbrzuszu, nudności, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub nadobojczykowych oraz żółtaczka (Jassem 2021).
- objawy przedmiotowe, których występowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz lokalizacji ognisk nowotworowych. W późnych stadiach raka płuca mogą pojawić się cechy zespołu żyły głównej górnej, niedodma płucna, zapalenie płuc, obecność płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, neuropatia obwodowa, bóle kostne o charakterze uciskowym a także osteoartropatia przerostowa manifestująca się palcami pałeczkowatymi,
- objawy paranowotworowe, które najczęściej towarzysza drobnokomórkowemu rakowi płuca i są związane z nieprawidłową produkcją hormonów peptydowych w wyniku ektopowego wydzielania lub jako efekt działania mechanizmów immunologicznych (Szczeklik 2023, Jassem 2021).

W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej występujące objawy nowotworu płuca (PTOK 2022).

Tab. 3 Objawy raka płuca (PTOK 2022).

Objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu	Objawy ogólne
• kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących); • ból w klatce piersiowej; • nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc; • duszności; • krwiotłucie; • chrypka; • zaburzenia polykania; • ból w barku; • zespół żyły głównej górnej; • zespół Hornera.	• ból kostny; • ogólne osłabienie; • ubytek masy ciała; • podwyższenie ciepłoty ciała; • zaburzenia czucia powierzchniowego; • objawy zakrzepowego zapalenia żył; • inne objawy zespołów paranowotworowych.

Choroby współistniejące, których doświadcza prawie trzy czwarte pacjentów z NDRP, mogą komplikować diagnozę i leczenie oraz są związane ze skróconym przeżyciem całkowitym. Według badania kohortowego przeprowadzonego przez Islam i wsp. (2015), u ponad 5 000 pacjentów z rakiem płuc, najczęstszymi chorobami współistniejącymi, występującymi na wszystkich etapach choroby ze stosunkowo podobną częstością, była przewlekła choroba płuc, zastoinowa niewydolność serca, cukrzyca bez powikłań i choroba naczyń obwodowych. Wszystkie inne zidentyfikowane choroby współistniejące wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów (Islam 2015). Nowsze badanie prospektywne wykazało, że u 336 pacjentów z rakiem płuc, hipercholesterolemia, nadciśnienie i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) były najczęstszymi chorobami współistniejącymi (Sandfeld-Paulsen 2018).

Tab. 4 Najczęstsze choroby współistniejące u pacjentów chorujących na raka płuca, w zależności od stadium choroby (Islam 2015).

Choroba współistniejąca	Rak miejscowy, n=1 132	Rak regionalny (miejscowo zaawansowany), n=1 515	Rak o postaci uogólnionej (z przerzutami odległymi), n=3 036	Wszystkie przypadki raka, n=5 863
Jakakolwiek choroba współistniejąca	79,0%	77,0%	69,0%	73,0%
Przewlekła choroba płuc	60,4%	57,8%	46,9%	52,5%
Cukrzyca bez powikłań	15,9%	15,4%	13,7%	14,6%
Zastoinowa niewydolność serca	14,2%	12,8%	12,6%	12,9%
Choroba naczyń obwodowych	10,0%	8,7%	8,3%	8,8%

Przebieg naturalny i rokowanie

Rak płuca należy do nowotworów charakteryzujących się wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem. Przewidywany przebieg choroby w dużej mierze uzależniony jest od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania. Im szybciej nowotwór zostanie wykryty, tym pacjent ma większe szanse na dłuższe życie. W późniejszych stadiach istotne znaczenie prognostyczne ma również ogólny stan zdrowia pacjenta oraz nasilenie utraty masy ciała przed postawieniem diagnozy. Szacuje się, że około 70% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w chwili rozpoznania znajduje się już w nieoperacyjnym stadium III lub IV. U chorych z miejscowo zaawansowaną postacią choroby lub z obecnością przerzutów odległych rokowanie jest szczególnie niepomyślne. Średni pięcioletni wskaźnik przeżycia dla niedrobnokomórkowego raka płuca, uwzględniający wszystkie stadia choroby, wynosi około 18% i jest silnie zróżnicowany w zależności od stopnia zaawansowania - od 68-92% w stadium I do poniżej 1-10% w stadium IV (Goldstraw 2016). Rokowanie w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca są zwykle lepsze niż w przypadku raka drobnokomórkowego.

W pracy Goldstraw i wsp. z 2016 roku przedstawiono odsetki całkowitego przeżycia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po 2. oraz 5. latach od momentu rozpoznania, z podziałem na stadia zaawansowania choroby określone zgodnie z klasyfikacją TNM (ang. *tumor, node, metastasis*).

Tab. 5 Wskaźnik 2-letniego i 5-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z wyszczególnieniem stadiów zaawansowania choroby, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM (Goldstraw 2016).

Stadium zaawansowania	Wskaźnik 2-letniego przeżycia	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
IA1	97%	92%
IA2	94%	83%
IA3	90%	77%
IB	87%	68%
IIA	79%	60%
IIB	72%	53%
IIIA	55%	36%
IIIB	44%	26%
IIIC	24%	13%
IVA	23%	10%
IVB	10%	0%

W Polsce pięcioletnie przeżycie od momentu rozpoznania dotyczy około 14,5% pacjentów z diagnozą raka płuca oraz 10-15% pacjentów z rakiem płuca o histologii niedrobnokomórkowej (PTOK 2022, Szczeklik 2023). Dane z badania CONCORD-3 pokazują, że ogólny pięcioletni wskaźnik przeżycia w przypadku raka płuca wynosi 14,4%, co stanowi wynik zdecydowanie gorszy w porównaniu z innymi często występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce, takimi jak rak gruczołu krokowego (78,1%), rak piersi (76,5%) czy rak jelita grubego (52,9%) (PKPO 2021).

Retrospektywne badanie przeprowadzone przez Tong i wsp. (2016) u pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP w latach 1995-2011 w Hongkongu przedstawiło wieloczynnikową analizę pacjentów, która wykazała, że oprócz stadium choroby ($p < 0,001$), potwierdzone mutacje METex14 (HR=2,156; 95% CI: 1,096; 4,242) były niezależnymi czynnikami złego rokowania dla przeżycia całkowitego pacjentów (ang. *overall survival*, OS). To samo badanie wykazało, że pacjenci z pomijającymi zmianami METex14 mieli medianę OS wynoszącą około 1 roku w porównaniu do 5,5 roku u pacjentów bez zmian MET (Tong 2016). Chociaż dowody te sugerują, że zmiany METex14 są silnym negatywnym czynnikiem prognostycznym dla pacjentów z NDRP, wynik opiera się na małej liczbie pacjentów z pomijającymi zmianami METex14 uwzględnionych w badaniu ($n=18$) więc dane te należy interpretować z ostrożnością.

Zgodnie z opinią dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w zakresie onkologii klinicznej, zamieszczoną w opracowaniu na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego kapmatynib (Tabrecta®) z 2020 roku, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub w stadium IV, u których stwierdzono mutację METex14, mediana czasu odpowiedzi na leczenie wynosi około 12. miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych oraz około 9. miesięcy u pacjentów poddanych wcześniejszej terapii. Śmiertelność w tej grupie chorych sięga około 25% w ciągu pierwszego roku leczenia (Opracowanie Tabrecta 2020).

2.4 Epidemiologia raka płuca

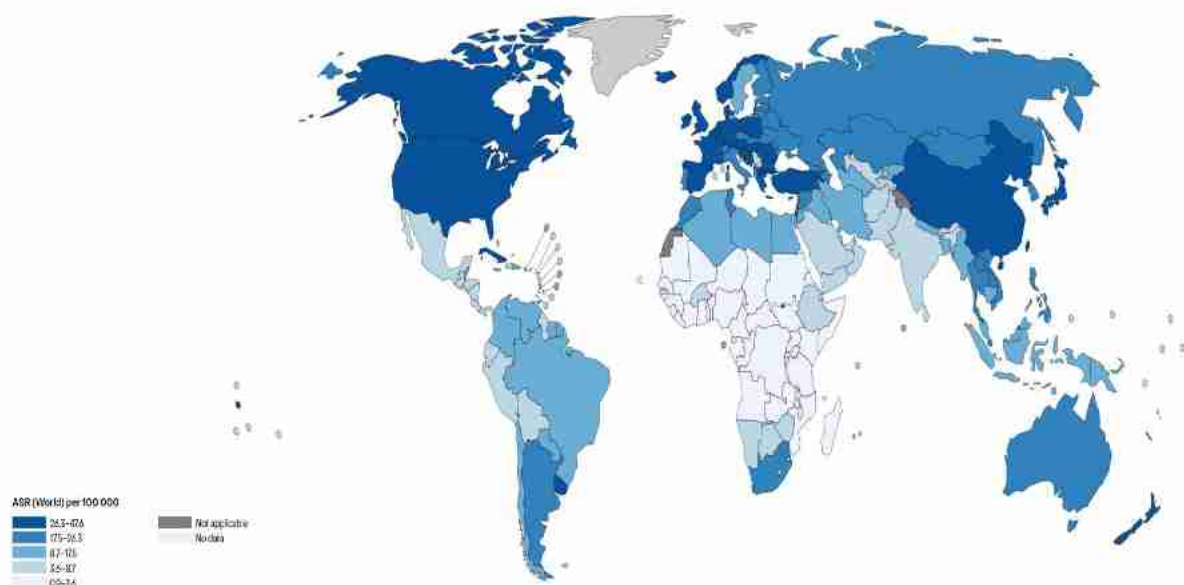
2.4.1 Zapadalność i umieralność

Zapadalność (ang. *incidence*) mierzy liczbę nowych przypadków choroby w określonej populacji w danym okresie czasie. Jest to istotny wskaźnik do oceny tempa rozprzestrzeniania się choroby w społeczności, dostarczając informacji o ryzyku zdrowotnym w określonym czasie.

2.4.1.1 W Europie i na świecie

Zgodnie z najnowszymi danymi Globalnego Centrum Obserwacyjnego Nowotworów (ang. *Global Cancer Observatory, GCO*), opublikowanymi w 2024 roku przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer, IARC*), działającą w ramach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem na świecie oraz wiodącą przyczyną zgonów z powodu chorób onkologicznych.

Ryc. 3 Szacunkowa zapadalność na raka płuca w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako standaryzowany względem wieku współczynnik dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (IARC 2025).



Według danych z bazy GLOBOCAN, w 2022 roku na świecie zarejestrowano około 2,48 miliona nowych zachorowań na raka płuca, co odpowiadało 12,4% wszystkich zachorowań na nowotwory. W Europie rak płuca w 2022 roku był trzecim najczęściej występującym nowotworem, odnotowanym u około 485 tys. pacjentów (10,8% wszystkich zachorowań na nowotwory). Rak płuca występował dwukrotnie częściej u mężczyzn (317 tys. przypadków) niż u kobiet (167 tys. przypadków) (IARC 2025).

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę nowych przypadków raka płuca na świecie i w Europie w 2022 roku.

Tab. 6 Liczba nowych przypadków raka płuca (ICD-10: C33-C34) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2025).

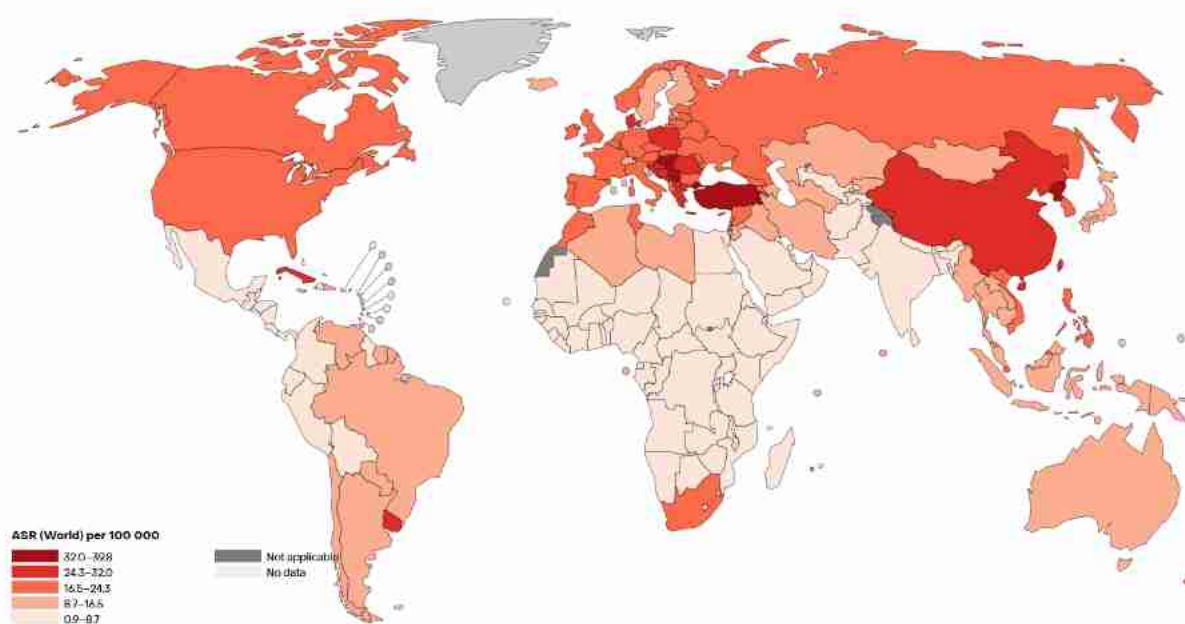
Populacja	Liczba nowych przypadków
Na całym świecie	
Ogólnie	2 480 675
Mężczyźni	1 572 045
Kobiety	908 630
W Europie	
Ogólnie	484 554
Mężczyźni	317 284
Kobiety	167 270

Standaryzowany wskaźnik zapadalności na raka płuca w 2020 roku wynosił 31,5/100 tys. ludności wśród mężczyzn i 14,6/100 tys. ludności wśród kobiet (Sung 2021).

Tab. 7 Wskaźnik zapadalności na raka płuca (ICD-10: C33-C34), standaryzowany względem wieku w populacji światowej (Sung 2021).

Wskaźnik	Mężczyźni	Kobiety
Wskaźnik zapadalności	31,5/100 tys. ludności	14,6/100 tys. ludności

Ryc. 4 Szacunkowa umieralność z powodu raka płuca w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako standaryzowany względem wieku współczynnik dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (IARC 2025).



Według dostępnych szacunków, w 2023 roku rak płuca był przyczyną 127 070 zgonów w Stanach Zjednoczonych, w tym 67 160 wśród mężczyzn oraz 59 910 wśród kobiet. W ciągu ostatnich dekad obserwuje się istotny spadek umieralności z tego powodu - w populacji mężczyzn zmniejszyła się ona o 58% w latach 1990-2020, natomiast wśród kobiet odnotowano redukcję o 36% w okresie 1990-2002.

Na poziomie globalnym, rak płuca w 2022 roku pozostawał główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów, odpowiadając za ponad 1,8 miliona zgonów, co stanowiło blisko 19% wszystkich zgonów związanych z chorobami nowotworowymi. W tym samym roku w Europie odnotowano prawie 376 tys. zgonów z powodu raka płuca, z czego około 251 tysięcy dotyczyło mężczyzn, a niemal 125 tysięcy kobiet (IARC 2025).

Tab. 8 Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2025).

Populacja	Liczba zgonów
<i>Na całym świecie</i>	
Ogólnie	1 817 469
Mężczyźni	1 233 241
Kobiety	584 228
<i>W Europie</i>	
Ogólnie	375 784
Mężczyźni	251 187
Kobiety	124 597

Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w bazie GLOBOCAN, w 2020 roku standaryzowany wskaźnik śmiertelności na raka płuca wynosił 25,9/100 tys. ludności wśród mężczyzn i 11,2/100 tys. ludności wśród kobiet (Sung 2021). Na podstawie danych *US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) skorygowany o wiek współczynnik śmiertelności z powodu raka płuca i oskrzeli wynosił 31,5/100 tys. osób rocznie w latach 2019-2023 (SEER 2025).

Tab. 9 Wskaźnik umieralności z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34), standaryzowany względem wieku w populacji światowej (Sung 2021).

Wskaźnik	Mężczyźni	Kobiety
Wskaźnik umieralności	25,9/100 tys. ludności	11,2/100 tys. ludności

Najwyższe wskaźniki zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca obserwuje się w krajach wysoko rozwiniętych, ze szczególnym nasileniem w regionie Europy Środkowo-Wschodniej. Z kolei najniższe wartości tych wskaźników notowane są w słabiej rozwiniętych częściach świata, takich jak Ameryka Środkowa i Południowa oraz większość krajów afrykańskich (Duma 2019). Analiza danych przedstawionych przez *The Economist Intelligence Unit*

w 2019 roku dla jedenastu państw Unii Europejskiej wskazuje, że Szwecja odznaczała się najniższymi poziomami zapadalności, chorobowości i śmiertelności, wynoszącymi odpowiednio 21, 32 i 19 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Natomiast w Holandii odnotowano najwyższe wartości zapadalności i chorobowości, sięgające odpowiednio 44 i 79 przypadków na 100 tys. osób. W Polsce wskaźniki zapadalności (37/100 tys.), chorobowości (40/100 tys.) oraz śmiertelności z powodu raka płuca (39/100 tys.) przewyższają średnią europejską i światową. Dodatkowo, Polska odnotowuje najwyższy współczynnik zgonów spośród wszystkich analizowanych państw europejskich (EIU 2020).

Tab. 10 Porównanie standaryzowanych względem wieku współczynników zapadalności, chorobowości i śmiertelności z powodu raka płuca w 11 państwach Unii Europejskiej w 2019 roku na podstawie raportu *The Economist Intelligence* (EIU 2020).

Państwo	Zapadalność	Chorobowość	Śmiertelność
Austria	33/100 tys. ludności	67/100 tys. ludności	24/100 tys. ludności
Belgia	37/100 tys. ludności	56/100 tys. ludności	32/100 tys. ludności
Finlandia	25/100 tys. ludności	47/100 tys. ludności	20/100 tys. ludności
Francja	34/100 tys. ludności	49/100 tys. ludności	29/100 tys. ludności
Holandia	44/100 tys. ludności	79/100 tys. ludności	36/100 tys. ludności
Norwegia	30/100 tys. ludności	66/100 tys. ludności	22/100 tys. ludności
Polska	37/100 tys. ludności	40/100 tys. ludności	39/100 tys. ludności
Rumunia	30/100 tys. ludności	32/100 tys. ludności	30/100 tys. ludności
Hiszpania	33/100 tys. ludności	67/100 tys. ludności	25/100 tys. ludności
Szwecja	21/100 tys. ludności	32/100 tys. ludności	19/100 tys. ludności
Wielka Brytania	40/100 tys. ludności	77/100 tys. ludności	30/100 tys. ludności
Europa	33/100 tys. ludności	77/100 tys. ludności	30/100 tys. ludności
Świat	27/100 tys. ludności	42/100 tys. ludności	24/100 tys. ludności

Opracowanie danych epidemiologicznych opracowanych przez Europejski System Informacji o Nowotworach (ang. *European Cancer Information System*, ECIS) umożliwia analizę geograficznych wzorców oraz trendów czasowych w zakresie zachorowalności, umieralności, chorobowości i przeżywalności związanej z nowotworami.

Zgodnie z danymi ECIS, w 2024 roku standaryzowany względem wieku w populacji światowej współczynnik zapadalności na raka płuca w 27 państwach członkowskich Unii Europejskiej (EU-27) wynosił 29,1 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najwyższą zapadalność odnotowano na Węgrzech - 44,9/100 tys. W grupie krajów, w których współczynnik zapadalności przekraczał 35,0/100 tys. znalazła się Polska (37,4/100 tys.) i Chorwacja (36,0/100 tys.). Najniższą zapadalność, poniżej 20,0/100 tys., zarejestrowano na Cyprze (18,7/100 tys.), na Malcie (18,2/100 tys.), w Finlandii (17,9/100 tys.) i w Szwecji (16,4/100 tys.). W tym samym roku standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu raka płuca wynosił 21,2 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najwyższe wskaźniki śmiertelności odnotowano na Węgrzech

(35,8/100 tys.), w Polsce (29,4/100 tys.) oraz w Chorwacji (28,4/100 tys.). Najniższe wskaźniki śmiertelności stwierdzono w Finlandii (13,7/100 tys.), na Malcie (13,4/100 tys.) i w Szwecji (11,5/100 tys.) (ECIS 2025).

Tab. 11 Porównanie standaryzowanych względem wieku współczynników zapadalności i śmiertelności z powodu raka płuca w 27 państwach Unii Europejskiej w 2024 roku na podstawie raportu *European Cancer Information System* (ECIS 2025).

Państwo	Zapadalność	Śmiertelność
Austria	24,7/100 tys. ludności	18,2/100 tys. ludności
Belgia	33,6/100 tys. ludności	20,0/100 tys. ludności
Bułgaria	26,5/100 tys. ludności	21,5/100 tys. ludności
Chorwacja	36,0/100 tys. ludności	28,4/100 tys. ludności
Cypr	18,7/100 tys. ludności	15,6/100 tys. ludności
Czechy	24,1/100 tys. ludności	18,4/100 tys. ludności
Dania	34,7/100 tys. ludności	23,0/100 tys. ludności
Estonia	25,2/100 tys. ludności	19,1/100 tys. ludności
Finlandia	17,9/100 tys. ludności	13,7/100 tys. ludności
Francja	30,9/100 tys. ludności	21,3/100 tys. ludności
Grecja	31,0/100 tys. ludności	24,4/100 tys. ludności
Hiszpania	25,3/100 tys. ludności	18,5/100 tys. ludności
Holandia	34,1/100 tys. ludności	23,0/100 tys. ludności
Irlandia	27,3/100 tys. ludności	17,3/100 tys. ludności
Litwa	23,2/100 tys. ludności	17,8/100 tys. ludności
Luksemburg	23,3/100 tys. ludności	17,2/100 tys. ludności
Łotwa	23,0/100 tys. ludności	20,1/100 tys. ludności
Malta	18,2/100 tys. ludności	13,4/100 tys. ludności
Niemcy	29,6/100 tys. ludności	20,6/100 tys. ludności
Polska	37,4/100 tys. ludności	29,4/100 tys. ludności
Portugalia	25,3/100 tys. ludności	20,6/100 tys. ludności
Rumunia	33,1/100 tys. ludności	26,6/100 tys. ludności
Słowacja	22,9/100 tys. ludności	18,6/100 tys. ludności
Słowenia	33,8/100 tys. ludności	23,6/100 tys. ludności
Szwecja	16,4/100 tys. ludności	11,5/100 tys. ludności
Węgry	44,9/100 tys. ludności	35,8/100 tys. ludności
Włochy	23,8/100 tys. ludności	17,9/100 tys. ludności
Europa (EU-27)	29,1/100 tys. ludności	21,2/100 tys. ludności

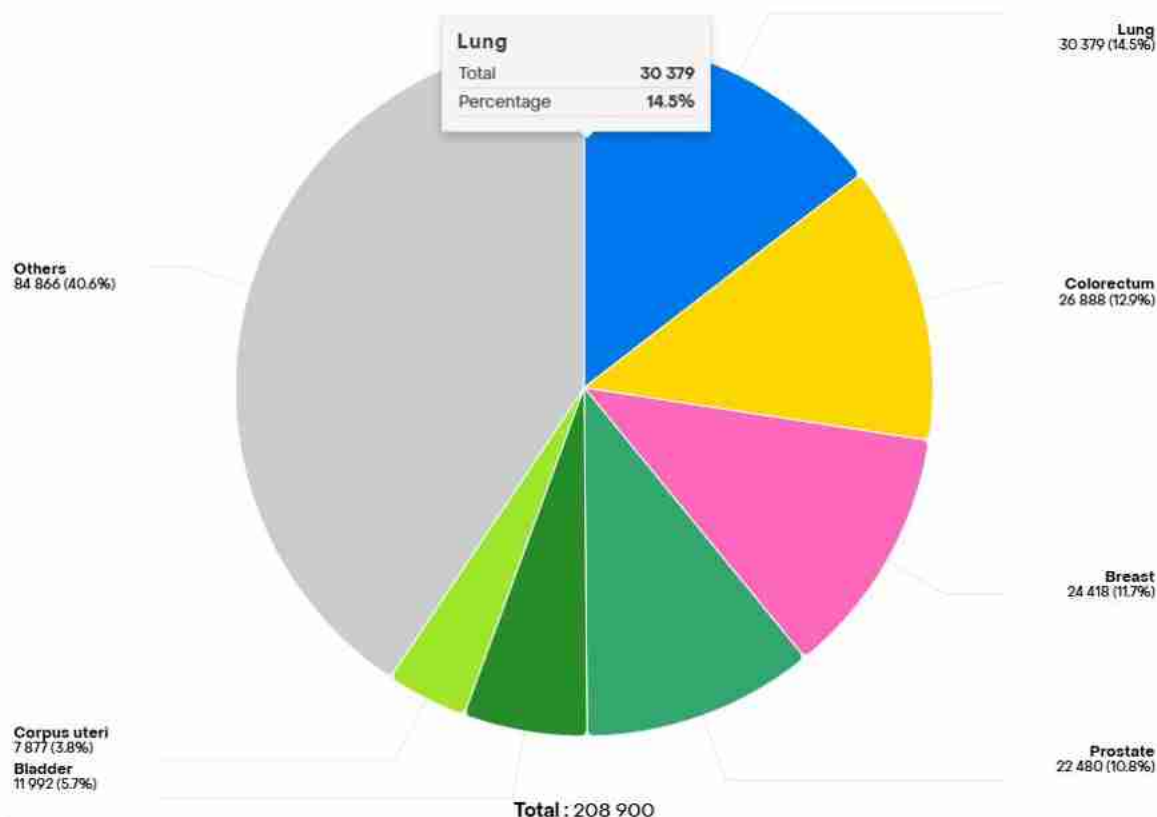
2.4.1.2 W Polsce

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym oraz główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami w Polsce. Według danych GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce zarejestrowano ponad 30 tys. nowych zachorowań na raka płuca, co stanowiło 14,5% ogólnej liczby wszystkich nowotworów. Rak płuca stanowił drugi pod względem częstości zachorowań (po raku prostaty) nowotwór u mężczyzn (19 206, 17,6%) i trzeci, po raku piersi i raku jelita grubego u kobiet (11 173, 11,2%) (IARC 2025). Według szacunków ECIS, liczba nowych przypadków raka płuca w Polsce w 2022 roku odpowiada współczynnikowi zachorowalności 81/100 tys. mieszkańców. Wskaźnik ten jest wyższy od średniej Unii Europejskiej wynoszącej 72/100 tys. mieszkańców (IHE 2024).

Tab. 12 Liczba nowych przypadków raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w 2022 roku (IARC 2025).

Populacja	Liczba nowych przypadków
Ogólnie	30 379
Mężczyźni	19 206
Kobiety	11 173

Ryc. 5 Liczba nowych zachorowań z powodu nowotworów w Polsce w 2022 roku, dane przedstawione dla obu płci (IARC 2025).

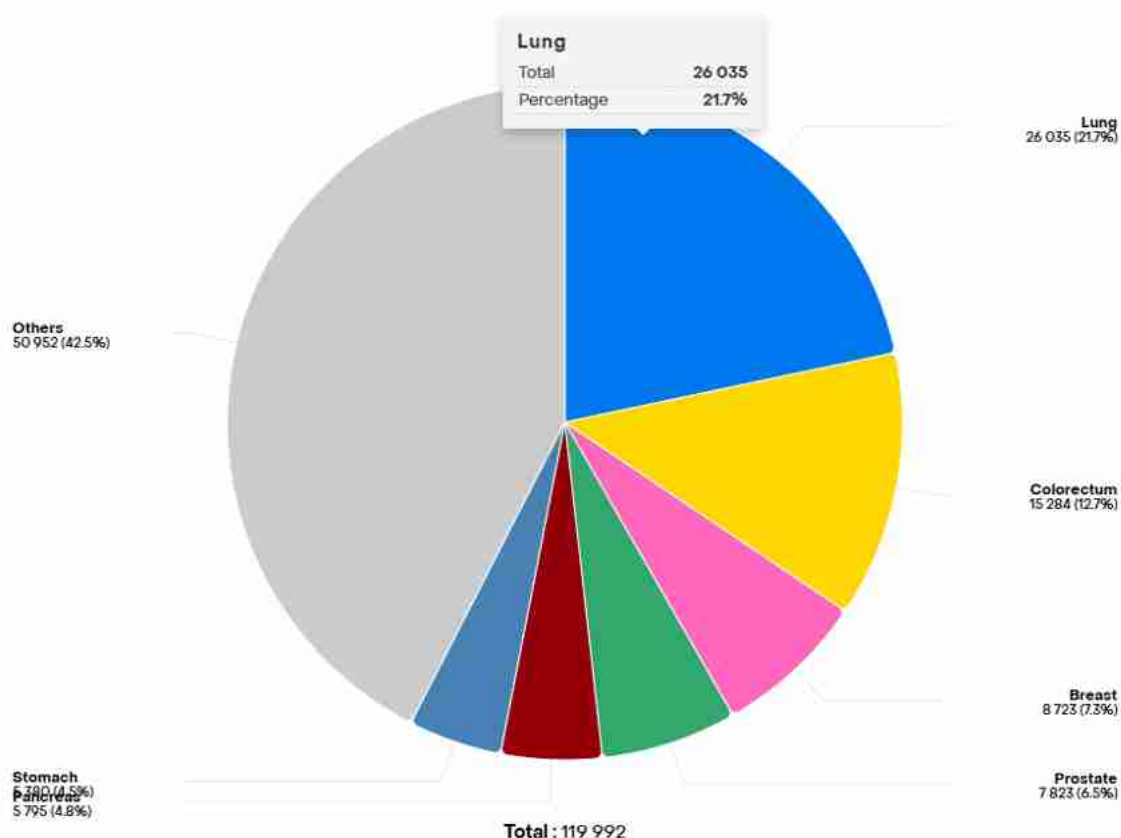


W 2022 roku odnotowano łącznie 26 035 zgonów z powodu raka płuca, co oznacza, że rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów spośród wszystkich nowotworów, odpowiadając za 21,7% przypadków. Mężczyźni chorują na ten typ nowotworu znacznie częściej niż kobiety, ale wskaźniki śmiertelności wykazują podobną tendencję. Zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów (odpowiednio 25,2% vs 17,4%). Według szacunków ECIS, szacowany współczynnik śmiertelności z powodu raka płuca w Polsce w 2022 roku wyniósł 69/100 tys. mieszkańców, co oznacza wartość powyżej średniej Unii Europejskiej wynoszącej 57/100 tys. (IHE 2024).

Tab. 13 Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w 2022 roku (IARC 2025).

Populacja	Liczba zgonów
Ogólnie	26 035
Mężczyźni	16 596
Kobiety	9 439

Ryc. 6 Liczba zgonów z powodu nowotworów w Polsce w 2022 roku, dane przedstawione dla obu płci (IARC 2025).



Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w 2023 roku w Polsce zarejestrowano około 21 068 nowych przypadków raka tchawicy, oskrzeli i płuca (ICD-10: C33-C34), z czego 12 274 dotyczyły mężczyzn, a 8 794 kobiet. W tym samym roku odnotowano 22 168 zgonów z powodu tych nowotworów, w tym 13 560 wśród mężczyzn i 8 608 wśród kobiet (KRN 2025). Dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów należy interpretować ostrożnie, ponieważ zachorowalność na raka jest zwykle niedoszacowana.

Wzrost liczby nowych zachorowań na nowotwory jest w dużej mierze konsekwencją starzenia się społeczeństwa. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów pokazują, że w Polsce liczba nowych przypadków raka płuca utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Zauważalna jest jednak istotna dysproporcja między płciami: od 2000 roku liczba zachorowań wśród mężczyzn zmniejszyła się o około 22%, natomiast wśród kobiet wzrosła o ponad 95%. Wynika z tego wyraźna zmiana dynamiki ryzyka zachorowania na raka płuca u kobiet i mężczyzn. W tabeli 13 przedstawiono dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w Polsce w latach 2015-2023 (KRN 2025,).

Tab. 14 Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w latach 2015-2023 (KRN 2025).

Populacja	Rok								
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba zachorowań									
Ogółem	22 541	22 800	22 019	21 894	22 678	19 000	20 678	20 915	21 068
Mężczyźni	14 808	14 854	14 087	13 803	14 063	11 650	12 397	12 408	12 274
Kobiety	7 733	7 946	7 932	8 091	8 615	7 350	8 281	8 507	8 794
Liczba zgonów									
Ogółem	23 745	23 833	23 351	23 722	23 136	22 238	20 866	20 977	22 168
Mężczyźni	16 261	16 190	15 514	15 631	14 921	14 229	13 059	13 042	13 560
Kobiety	7 484	7 643	7 837	8 091	8 215	8 009	7 807	7 935	8 608

2.4.2 Chorobowość

Chorobowość, nazywana także rozpowszechnieniem (ang. *prevalence*), mierzy liczbę istniejących przypadków danej choroby lub stanu w określonej populacji w danym okresie czasu. W przeciwieństwie do wskaźnika zapadalności, który koncentruje się na nowych przypadkach w określonym czasie, rozpowszechnienie uwzględnia zarówno nowe, jak i trwające przypadki, dając kompleksowy i pełny obraz obciążenia chorobą w danym momencie.

2.4.2.1 W Europie i na świecie

Rak płuca, zarówno niedrobnokomórkowy, jak i drobnokomórkowy, jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, w 2022 roku na całym świecie, liczba osób żyjących z rakiem płuca wyniosła niemal 1,3 mi-

liona, podczas gdy liczba osób z rozpoznaniem tej choroby w ciągu ostatnich 3 lat przekroczyła 2,5 miliona, a w ciągu ostatnich 5 lat ponad 3,22 miliona. Te liczby stanowiły odpowiednio 9,1%, 7,0% i 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory na świecie. Najwyższa 5-letnia chorobowość na raka płuca w 2022 roku obserwowana była na Węgrzech (67,4/100 tys.), w Serbii (57,7/100 tys.) i w Chinach (57,2/100 tys.) (IARC 2025).

Podobne wzorce występowały w Europie, gdzie rak płuca w 2022 roku należał do najczęściej diagnozowanych nowotworów, tuż za rakiem piersi, jelita grubego i rakiem prostaty. W Europie chorobowość jednoroczna wyniosła 246 tys. (7,0% wszystkich nowotworów), 3-letnia - 479 tys. (5,3% wszystkich nowotworów), a 5-letnia - 610 tys. (4,5% wszystkich nowotworów) (IARC 2025).

Tab. 15 Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2025).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia
<i>Na całym świecie</i>			
Ogólnie	1 277 987	2 514 730	3 221 461
Mężczyźni	783 326	1 500 339	1 898 235
Kobiety	494 661	1 014 391	1 323 226
<i>W Europie</i>			
Ogólnie	245 981	479 485	610 169
Mężczyźni	156 373	297 436	374 455
Kobiety	89 608	182 049	235 714

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi przedstawionymi przez *European Cancer Information System* (ECIS), W 2020 roku, wśród 27 państw członkowskich Unii Europejskiej, najwyższe standaryzowane względem wieku współczynniki chorobowości na raka płuca odnotowano w Belgii (244,5/100 tys.), Danii (217,7/100 tys.) oraz Francji (211,6/100 tys.). Z kolei najniższe wskaźniki, poniżej 80 przypadków na 100 tys. mieszkańców, zarejestrowano w Finlandii (79,5/100 tys.), Bułgarii (76,7/100 tys.) oraz na Litwie (76,4/100 tys.) (ECIS 2025). W poniższej tabeli przedstawiono wielkość populacji dla poszczególnych krajów Europy oraz dane dotyczące chorobowości szacowane dla obu płci, bez ograniczeń dotyczących wieku oraz czasu trwania na dzień 01.01.2020 roku.

Tab. 16 Porównanie szacunkowego współczynnika chorobowości na raka płuca dla 27 państw Unii Europejskiej w 2020 roku na podstawie raportu *European Cancer Information System* (ECIS 2025).

Kraj	Populacja	Skumulowana liczba zachorowań	Surowy współczynnik chorobowości (100 tys.)	Standaryzowany względem wieku współczynnik chorobowości (100 tys.)
Europa Środkowa	196 900 000	15 700	211,1	198,7

Kraj	Populacja	Skumulowana liczba zachorowań	Surowy współczynnik chorobowości (100 tys.)	Standaryzowany względem wieku współczynnik chorobowości (100 tys.)
Europa Wschodnia	67 092 173	94 544	140,9	141,9
Południowa Europa	124 800 000	207 682	166,4	152,1
Północna Europa	17 079 769	26 759	156,7	155,2
Austria	8 901 064	14 631	164,4	163,1
Belgia	11 522 440	28 165	244,4	244,5
Bulgaria	6 951 482	5 828	83,8	76,7
Chorwacja	4 058 165	6 886	169,7	155,9
Cypr	888 005	917	103,3	120,9
Czechy	10 693 939	14 829	138,7	137,4
Dania	5 822 763	12 797	219,8	217,7
Estonia	1 328 976	2 045	153,9	149,8
Finlandia	5 525 292	4 929	89,2	79,5
Francja	67 320 216	146 734	218,0	211,6
Grecja	10 718 565	18 233	170,1	153,4
Hiszpania	47 332 614	65 775	139,0	136,9
Holandia	17 407 585	35 416	203,4	201,7
Irlandia	4 964 440	7 497	151,0	194,6
Islandia	364 134	599	164,3	206,3
Litwa	2 794 090	2 242	80,2	76,4
Luksemburg	626 108	1 038	165,8	200,2
Łotwa	1 907 675	3 212	168,4	159,7
Malta	514 564	699	135,8	147,3
Niemcy	83 166 711	174 904	210,3	188,4
Norwegia	5 367 580	8 434	157,1	172,1
Polska	37 958 138	59 816	157,6	162,0
Portugalia	10 295 909	13 409	130,2	118,3
Północna Irlandia	1 900 524	2 468	129,8	148,0
Rumunia	19 328 838	27 016	139,8	143,6
Słowacja	5 457 873	6 573	120,4	137,2
Słowenia	2 095 861	3 246	154,8	145,4
Szkocja	5 481 060	10 144	185,1	188,3
Szwajcaria	8 606 033	15 850	184,2	187,0
Szwecja	10 327 589	16 168	156,6	155,5
Walia	3 162 669	667	147,6	139,9
Węgry	9 769 526	13 890	142,2	140,3
Wielka Brytania	56 481 291	74 497	131,9	139,7
Włochy	59 641 488	116 750	195,8	167,9
Europa (EU-27)	447 300 000	803 644	179,7	170,4

2.4.2.2 W Polsce

Z szacunkowych danych pochodzących z bazy GLOBOCAN wynika, że w 2022 roku w Polsce liczba osób żyjących z rakiem płuca rozpoznanym w ciągu poprzedzającego roku wyniosła odpowiednio 15 539, w ciągu poprzedzających 3 lat - 30 395 oraz 38 733 w ciągu poprzedzających 5 lat. Wartości te odpowiadały 9,7%, 7,3% i 6,2% całkowitej liczby chorych na nowotwory w Polsce (IARC 2025). Brak jest dostępnych danych dotyczących chorobowości w kontekście populacji objętej kryteriami programu lekowego.

Tab. 17 Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (IARC 2025).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia
Ogólnie	15 539	30 395	38 733
Mężczyźni	9 501	18 088	22 776
Kobiety	6 038	12 307	15 957

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

W badaniach opartych na danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono wskaźniki chorobowości dla nowotworów tchawicy (ICD-10: C33) oraz oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w skali jednego roku, trzech lat, pięciu lat i dziesięciu lat, wyrażone jako liczba przypadków na 100 tys. osób rocznie. W 2021 roku, liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku wynosiła 14 965 przypadków, w ciągu trzech lat - 26 431, w ciągu pięciu lat - 33 787, a w ciągu dziesięciu lat - 45 341. Zarówno wskaźnik trzyletniej, pięcioletniej, jak i dziesięcioletniej chorobowości dotyczył w ponad 56% mężczyzn.

Tab. 18 Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór tchawicy (ICD-10: C33) oraz oskrzela i płuca (ICD-10: C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN 2025).

Chorobowość	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia	10-letnia
Ogólnie	14 965	26 431	33 787	45 341
Mężczyźni	8 750	15 058	18 965	25 313
Kobiety	6 215	11 373	14 822	20 028

* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

Zgodnie z danymi udostępnionymi w ramach Uchwał Rady NFZ, liczba pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” wyniosła: 7 789 pacjentów w 2022 roku, 11 181 w 2023 roku, 13 581 w 2024 roku i 10 966 w I połowie 2025 roku (Uchwały Rady NFZ 2022, 2023, 2024, 2025).

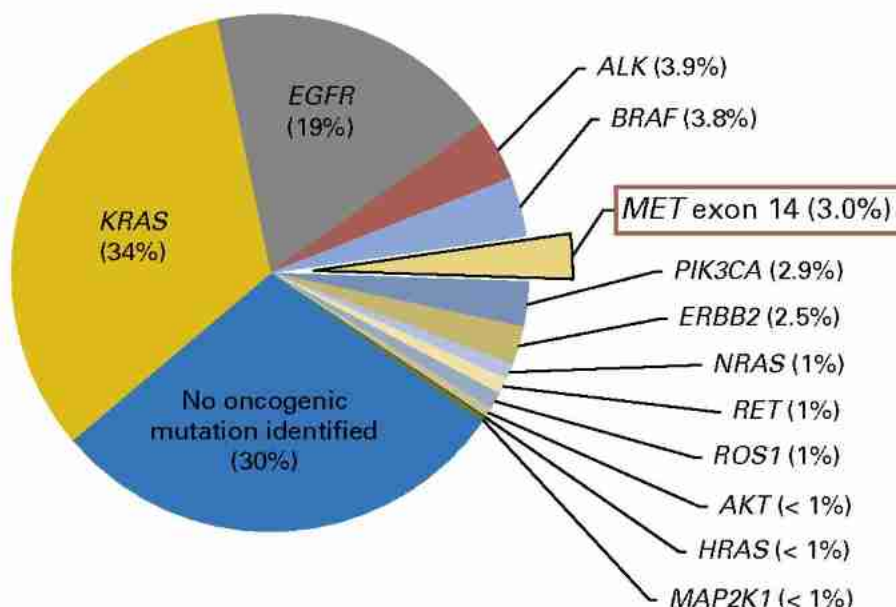
2.4.3 Epidemiologia mutacji w genie METex14

Uważa się, że około 69% pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym nawet 60% pacjentów z gruczolakorakiem oraz 80% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, może mieć potencjalnie możliwy do podjęcia cel molekularny w kluczowych genach odpowiedzialnych za onkogenność. Większość gruczolakoraków można sklasyfikować na podstawie badań molekularnych w kierunku predykcyjnych biomarkerów w onkogennych czynnikach napędowych, takich jak *EGFR*, *ROS1*, *ALK*, *BRAF* i *MET* (Rosell 2016).

Mutacje *METex14* to rzadkie mutacje uzależnione od typu histologicznego raka. Ich częstość szacuje się na około 3-4% populacji pacjentów z NDRP, zazwyczaj przy braku innych mutacji kierujących (ang. *driver mutations*). Na podstawie przeglądu systematycznego Mazieres i wsp. (2023), mediana częstości występowania zmian *METex14* wynosiła 2,0% u pacjentów z NDRP, przy czym 2,4% w podgrupach pacjentów z gruczolakorakiem lub w podgrupach z rakiem niepłaskonabłonkowym, 12,0% w podgrupach z mięsakiem i 1,3% w podgrupie z histologią płaskonabłonkową (Mazieres 2023).

W celu określenia częstości występowania mutacji *METex14* w różnych typach nowotworów, w ramach badania Awad i wsp. (2016), przeanalizowano metodą sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) 6 376 nowotworów litych i hematologicznych. Spośród 1 141 nowotworów płuca mutacje *METex14* zidentyfikowano u 28 (3,0%) z 933 niedrobnokomórkowych raków płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Co istotne, żaden z tych 28 pacjentów nie miał jednocześnie aktywującej mutacji w genach *KRAS*, *EGFR* ani *ERBB2*, ani rearanżacji w genach *ALK*, *ROS1* lub *RET* (Awad 2016).

Ryc. 7 Rozkład genotypów wśród 933 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej (Awad 2016). Rycina przedstawia odsetek pacjentów w całej kohorcie z funkcjonalnym wariantem w każdym genie; ze względu na współwystępowanie mutacji sumy procentowe przekraczają 100%.



Częstość występowania mutacji *METex14* waha się w zależności od różnego regionu geograficznego:

- od 0,5% do 6,8% w Azji,
- od 0,5% do 3,3% w Europie,
- od 0,6% do 5,1% w Ameryce Północnej,
- od 0,5% do 3,0% w innych lokalizacjach (Mazieres 2023).

Mutacja *METex14* definiuje odrębną populację pacjentów - obejmuje głównie pacjentów w podeszłym wieku z histologią niepłaskonabłonkową, występuje częściej u kobiet i osób niepalących. Na podstawie metaanalizy obejmującej 12 badań i łącznie 18 464 przypadki pacjentów z NDRP, przeprowadzonej przez Vuong i wsp. (2018), wykazano, że mutacja częściej występowała u kobiet (OR=0,55; 95% CI: 0,33; 0,90), pacjentów w zaawansowanym wieku (MD=7,48; 95% CI: 3,99; 10,98) i u osób niepalących (OR=0,48; 95% CI: 0,28; 0,83) (Vuong 2018).

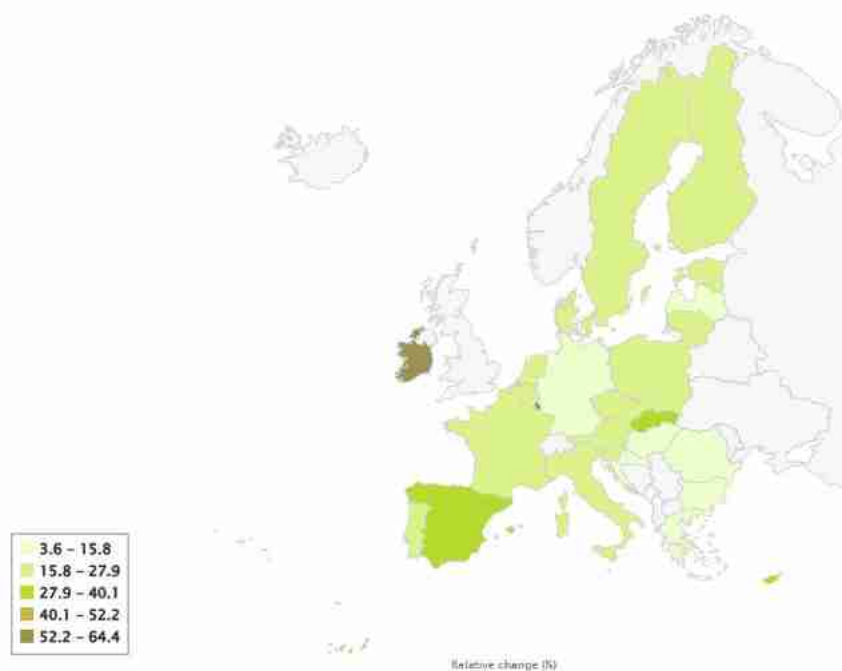
Na podstawie przeglądu systematycznego Mazieres i wsp. (2023), dane z 10 badań wykazały, że mediana częstości występowania mutacji *METex14* u osób, które nigdy nie paliły wynosiła 12% w porównaniu z 2% u osób kiedykolwiek palących. Trzy badania przedstawiły częstość mutacji *METex14* u osób nigdy niepalących wahającą się od 1,5% w badaniu przeprowadzonym w Chinach do 18,5% w badaniu przeprowadzonym w USA (osoby nigdy nie palące typu dzikiego z mutacjami *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* lub *ERBB2* lub rearanżacjami *ALK* lub *ROS1*) (Mazieres 2023).

2.4.4 Prognozy

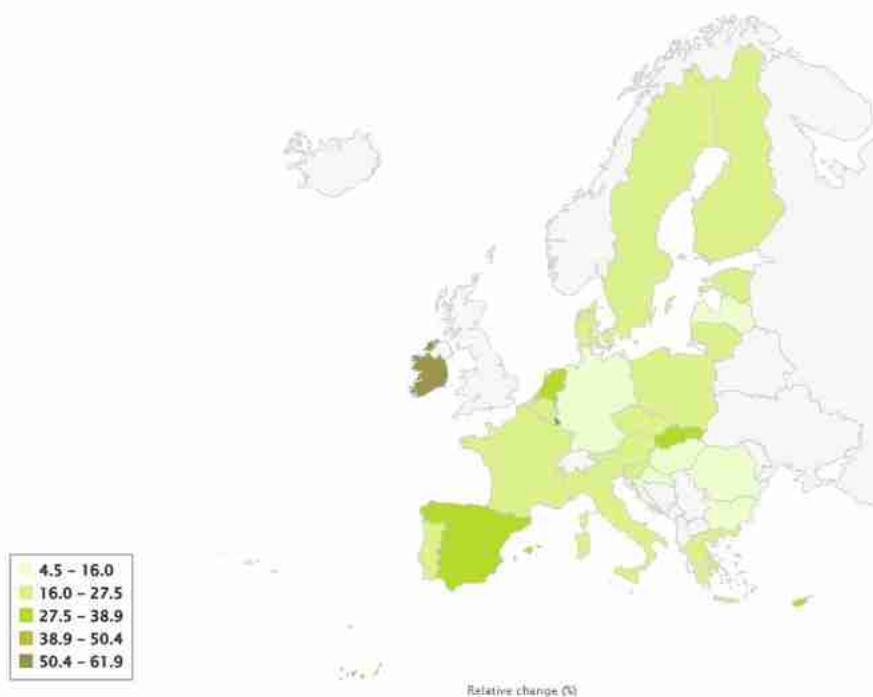
Europejski System Informacji o Nowotworach (ECIS) prezentuje prognozy dotyczące zapadalności i śmiertelności na raka płuca do 2040 roku. W 2022 roku w 27 państwach Unii Europejskiej odnotowano łącznie 319 240 nowych przypadków zachorowań na raka płuca. Według prognoz, w 2040 roku liczba ta wzrosnąć ma do 382 110, co oznacza wzrost o 19,7%. Najwyższy wzrost zapadalności przewiduje się w Luksemburgu (64,4%), Irlandii (55,3%) oraz na Malcie (46,7%). W Polsce wskaźnik zapadalności ma zwiększyć się o 20,7% (Ryc. 8).

W 2022 roku w 27 państwach Unii Europejskiej odnotowano łącznie 252 580 zgonów z powodu raka płuca. Prognozy wskazują, że do 2040 roku liczba ta wzrosnąć ma do 308 330, co oznacza wzrost śmiertelności o 22,1%. Największy wzrost liczby zgonów przewiduje się w Luksemburgu (61,9%) i Irlandii (60,5%). W Polsce śmiertelność ma wzrosnąć o 21,6% (Ryc. 9).

Ryc. 8 Szacowana względna zmiana zapadalności na raka płuca dla 27 państw Unii Europejskiej w latach 2022-2040 (ECIS 2025).



Ryc. 9 Szacowana względna zmiana śmiertelności z powodu raka płuca dla 27 państw Unii Europejskiej w latach 2022-2040 (ECIS 2025).



2.5 Jakość życia

Jakość życia osób chorujących na nowotwory jest wyraźnie niższa i niezaprzeczalnie gorsza w porównaniu z populacją zdrową. Rozpoznanie choroby nowotworowej wiąże się z niezwykle obciążającymi doświadczeniami, wynikającymi zarówno z indywidualnych potrzeb pacjenta, jak i z samego przebiegu choroby oraz zastosowanego leczenia. Chorzy często doświadczają silnych emocji, takich jak złość, napięcie, poczucie bezradności czy obniżony nastrój, które na różnych etapach diagnostyki i terapii mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń depresyjnych i lękowych. Zarówno ogólny stan zdrowia pacjenta, jak i jego subiektywna ocena jakości życia mają istotny wpływ na efektywność leczenia. Co więcej, dostępne dane wskazują, że obniżona jakość życia może sprzyjać gorszemu przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, nieregularności leczenia oraz skróceniu czasu przeżycia (Grant 2013).

Istnieje kilka narzędzi oceniających jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), dostępnych i stosowanych w badaniach klinicznych, w tym kwestionariusz jakości życia, przygotowany przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC-QLQ-C30) i moduł specyficzny dla raka płuc (QLQ-LC13), który obejmuje 13 typowych objawów pacjentów z rakiem płuc, takich jak kaszel, ból, duszność, ból jamy ustnej, neuropatia obwodowa i wypadanie włosów. Na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL) pacjentów z diagnozą miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP negatywnie wpływa nasilenie objawów wraz z postępem choroby oraz działania niepożądane i toksyczność stosowanego leczenia. Przeprowadzone dotychczas badania jednoznacznie wskazują, że do najczęstszych objawów wpływających na HRQoL należą przewlekły kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność, zmęczenie, spadek masy ciała i brak łaknienia. Badania z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 odnotowały także pogorszenie pełnionych ról i funkcji społecznych oraz wpływ obecnych metod leczenia, współistniejących chorób układu oddechowego i poziomu dochodów finansowych na jakość życia związaną ze zdrowiem (Hechtner 2019). Podsumowanie najczęściej występujących objawów u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ich wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19 Najczęściej występujące objawy u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ich wpływ na jakość życia zależną od stanu zdrowia (Silvoniemi 2016, Hechtner 2019).

Silvoniemi 2016	Hechtner 2019
Najczęstsze objawy, wynik w kwestionariuszu EORTC	
Duszności (33,9)	Duszności (41,0)
Zmęczenie (31,9)	Funkcja roli (33,0)
Bezsenna (30,3)	Zmęczenie (27,0)
Ból (21,8)	Bezsenna (21,0)
Utrata apetytu (19,3)	Funkcjonowanie społeczne (27,0)
Zaparcia (16,0)	Funkcjonowanie fizyczne (24,0)
Objawy lub funkcje mające istotny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem, wartość p*	
Funkcjonowanie fizyczne (p=0,013)	Wyższy poziom aktywności fizycznej (p<0,01)

Funkcjonowanie poznawcze (p=0,003)	Obciążenie psychiczne (p<0,001)
Funkcjonowanie emocjonalne (p=0,041)	Aktualnie prowadzone leczenie (p<0,01)
Bezsenna (p=0,037)	Współistniejące schorzenia układu oddechowego (p<0,01)
Biegunka (p=0,020)	Pozostawanie na rencie inwalidzkiej (p<0,01)
Duszności (p=0,0002)	Wysokie dochody (p<0,01)

* na podstawie wyników modułu QLQ-LC13. Wynik EORTC mieści się w zakresie od 0 do 100, wyższy wynik oznacza bardziej rozpowszechniony objaw. EORTC - Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*).

W wielośrodkowym badaniu przekrojowym prowadzonym w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej we Francji, Niemczech i we Włoszech wykazano, że 71,9% pacjentów z NDRP w stadium IIIB i IV doświadczało umiarkowanych lub nasilonych problemów związanych z bólem i dyskomfortem, natomiast 64,2% zgłaszało istotne trudności w postaci lęku i depresji (Wood 2019). W innej prospektywnej analizie przekrojowej obejmującej chorych w stadium IIIB lub IV wykazano, że pacjenci z progresją choroby charakteryzowali się niższą jakością życia mierzoną pięciowymiarowym wskaźnikiem EQ-5D w porównaniu z osobami bez cech progresji (odpowiednio 0,58 vs 0,70). Do obserwowanego obniżenia HRQoL przyczyniały się przede wszystkim dolegliwości bólowe i/lub dyskomfort, nasilony niepokój oraz trudności w wykonywaniu codziennych aktywności (Chouaid 2013).

Narastające nasilenie objawów oraz progresja choroby prowadzą do pogorszenia dobrostanu fizycznego, jednocześnie zwiększając obciążenie psychiczne oraz trudności w codziennym funkcjonowaniu zarówno pacjentów, jak i ich rodzin. Europejskie badanie przeprowadzone wśród chorych na NDRP, którego celem była ocena subiektywnego postrzegania ciężaru choroby, wykazało, że 43% pacjentów w stadiach I-III oraz 58% pacjentów w stadium IV uznało wpływ choroby na aktywność zawodową za poważny lub wręcz katastrofalny. Ponadto ponad jedna trzecia respondentów, niezależnie od stadium zaawansowania, zgłaszała istotny lub skrajnie negatywny wpływ choroby na życie rodzinne, a taki sam odsetek wskazywał na znaczące pogorszenie funkcjonowania społecznego (Tufman 2022).

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności do mózgu, wiążą się z bardzo dużym obciążeniem chorobowym. Chorzy z przerzutami do mózgu doświadczają większego nasilenia objawów oraz znacznie częściej wymagają wsparcia w postaci domowej opieki zdrowotnej, leczenia żywieniowego, fizjoterapii, rehabilitacji oraz pomocy ze strony usług socjalnych w porównaniu z pacjentami bez zajęcia mózgu. Dodatkowo, ze względu na niekorzystne rokowanie, wielu z tych chorych zmaga się z objawami natury psychologicznej i psychosomatycznej, w szczególności z nasilonym lękiem związanym z procesem umierania i śmiercią. Niezależnie od samego obciążenia objawowego, wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że stosowane metody leczenia przerzutów do mózgu mogą prowadzić do pogorszenia ogólnej jakości życia poprzez ograniczenie zdolności do wykonywania codziennych aktywności oraz zaburzenia funkcji neurokognitywnych, przy jedynie umiarkowanej poprawie całkowitego przeżycia (Peters 2016).

Rodziny i opiekunowie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP również doświadczają negatywnego wpływu choroby na jakość życia oraz zdolność do pracy. W badaniu prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniającym związek między czynnikami klinicznymi u pacjentów w stadium IIIB/IV a obciążeniem opiekuna

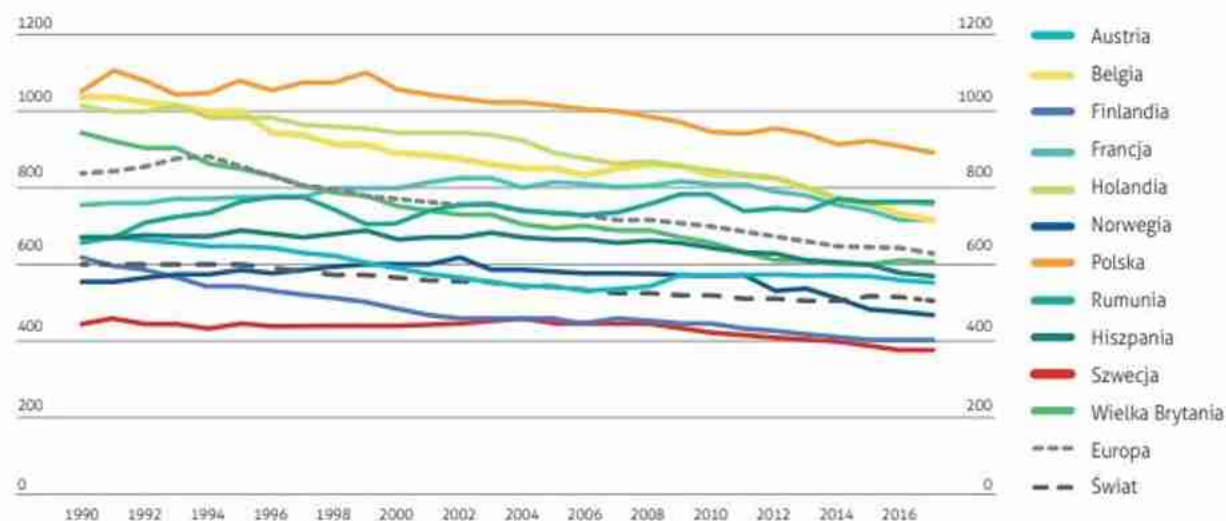
(N=427), wykazano, że pogorszenie stanu funkcjonalnego chorych przekłada się na ograniczenie aktywności zawodowej i zwiększone postrzegane obciążenie wśród ich opiekunów. Analiza wykazała, że opiekunowie pacjentów otrzymujących kolejne linie terapii we Francji mieli istotnie niższą jakość życia mierzoną pięciopoziomowym wskaźnikiem EQ-5D w porównaniu z opiekunami pacjentów leczonych w pierwszej linii (0,78 vs 0,87; $p=0,0055$). Dodatkowo, wraz z postępem terapii obserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia depresji wśród opiekunów (pierwsza linia: 65,4%; druga linia i kolejne: 76,7%; $p=0,0221$) (Wood 2019a).

2.6 Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna

W odniesieniu do ośmiu z dziesięciu najczęściej występujących nowotworów na świecie uznaje się, że ich rozwój pozostaje w ścisłym związku z paleniem tytoniu lub narażeniem na dym tytoniowy (Modlińska 2016). Do lat 90. XX wieku ponad 40% mężczyzn w Polsce umierało przedwcześnie z powodu chorób będących następstwem palenia papierosów (Jassem 2014). Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) wynika, że w Polsce aż 91% zgonów z powodu nowotworów układu oddechowego jest konsekwencją palenia tytoniu. Dla porównania, globalnie odsetek ten wynosi około 70%, natomiast w Stanach Zjednoczonych oraz w krajach europejskich szacowany jest na 85-89%. W 2014 roku Polska zajmowała drugie miejsce pod względem wartości standaryzowanego wskaźnika DALY (ang. *Disability Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten stanowi miarę obciążenia zdrowotnego populacji i uwzględnia zarówno lata życia utracone na skutek chorób nowotworowych, jak i lata przeżyte z niepełnosprawnością wynikającą z uszczerbku na zdrowiu lub przedwczesnej śmierci (PTOK 2014; PKMP 2021).

Analiza obciążenia rakiem płuca w Europie w latach 1990-2017, przeprowadzona z wykorzystaniem wskaźnika DALY na 100 tys. mieszkańców, wskazuje na ogólną tendencję spadkową, mimo że w części krajów obserwowane są okresowe wahania tego parametru. Najbardziej znaczące obniżenie wartości wskaźnika DALY odnotowano w Belgii, Holandii, Polsce oraz Wielkiej Brytanii (Obarska 2020).

Ryc. 10 Lata życia utracone z powodu nowotworu płuca na podstawie wskaźnika DALY (ang. *Disability Adjusted Life Year*) (na 100 tys. mieszkańców) w Europie w latach 1990-2017 (Obarska 2020).



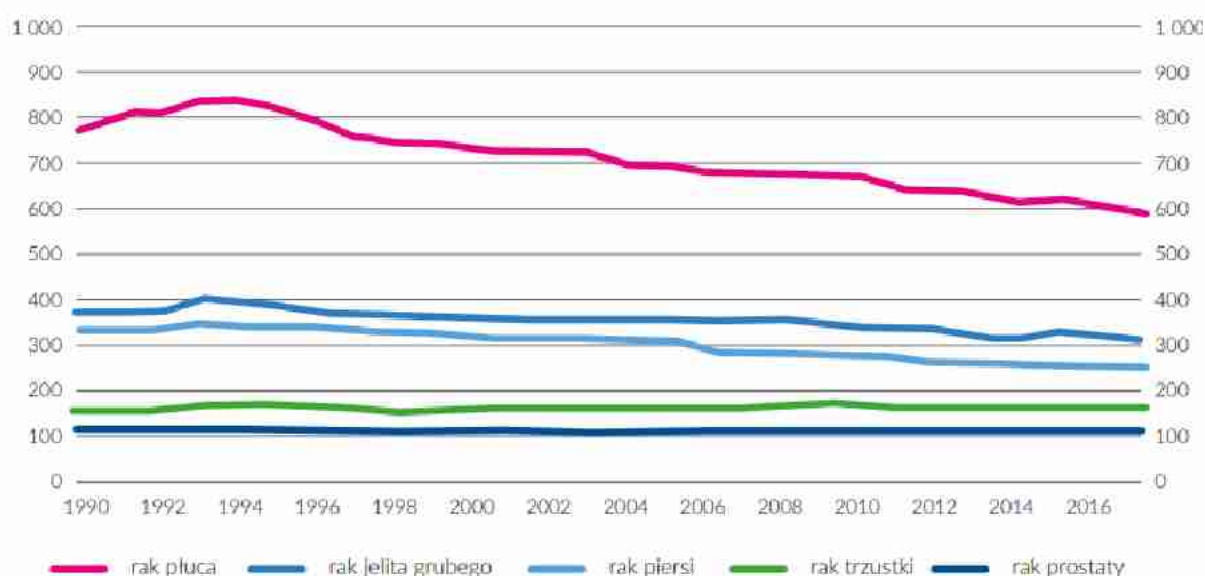
Zgodnie z danymi epidemiologicznymi przygotowanymi przez *The Economist Intelligence Unit* w 2019 roku dla jedenastu państw Unii Europejskiej, Polska charakteryzowała się najwyższą wartością wskaźnika DALY, wynoszącą 890 na 100 tys. mieszkańców, natomiast najniższy poziom tego wskaźnika odnotowano w Szwecji, gdzie wyniósł on 373 na 100 tys. mieszkańców (EIU 2020).

Tab. 20 Porównanie lata życia utraconych z powodu choroby nowotworowej na podstawie standaryzowanego wskaźnika DALY (ang. *Disability Adjusted Life Year*) w 11 państwach Unii Europejskiej według raportu *The Economist Intelligence Unit* (EIU 2020).

Kraj/Region	Wskaźnik DALY
Szwecja	373/100 tys. mieszkańców
Finlandia	402/100 tys. mieszkańców
Norwegia	467/100 tys. mieszkańców
Austria	549/100 tys. mieszkańców
Hiszpania	568/100 tys. mieszkańców
Wielka Brytania	599/100 tys. mieszkańców
Francja	707/100 tys. mieszkańców
Belgia	711/100 tys. mieszkańców
Rumunia	760/100 tys. mieszkańców
Holandia	767/100 tys. mieszkańców
Polska	890/100 tys. mieszkańców
Europa	628/100 tys. mieszkańców
Świat	503/100 tys. mieszkańców

Z analiz Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia z 2021 roku wynika, że w 2019 roku nowotwory złośliwe tchawicy, oskrzeli i płuc zajmowały w Polsce trzecie miejsce pod względem obciążenia zdrowotnego, osiągając łączną wartość wskaźnika DALY równą 709 154,38. Wyższe obciążenie odnotowano jedynie w przypadku choroby niedokrwiennej serca (1 467 054,38 DALY) oraz udarów mózgu (808 826,59 DALY). Nowotwory złośliwe tchawicy, oskrzeli i płuc odpowiadają za 26,29% całkowitego obciążenia DALY przypadającego na choroby nowotworowe. Pomimo obserwowanego w ostatnich dekadach zmniejszenia obciążenia związanego z rakiem płuca, wynikającego głównie ze spadku odsetka osób palących, choroba ta nadal stanowi istotny problem zdrowia publicznego (PKMP 2021).

Ryc. 11 Lata życia skorygowane niesprawnością na podstawie wskaźnika DALY (ang. *Disability Adjusted Life Year*) (na 100 tys. mieszkańców) dla pięciu najczęściej występujących nowotworów w Polsce (PKMP 2021).



Ekonomiczne obciążenie chorobą

Zaawansowany lub przerzutowy rak płuca wiąże się z istotnym obciążeniem ekonomicznym, obejmującym zarówno pacjentów i ich opiekunów, jak i systemy ochrony zdrowia, przy uwzględnieniu kosztów bezpośrednich oraz pośrednich. Bezpośrednie wydatki związane z leczeniem chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca stanowią znaczące obciążenie finansowe dla systemów opieki zdrowotnej. W analizie ekonomicznej przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii, wykorzystującej wytyczne NICE do oszacowania kosztów leczenia w poszczególnych stadiach choroby, wykazano, że w 2014 roku koszt ponoszony przez publiczną służbę zdrowia na jednego pacjenta w stadium III i IV wynosił odpowiednio 8 733 GBP oraz 13 078 GBP. Całkowite koszty, uwzględniające również nawroty choroby, oszacowano na 145 566 871 GBP dla pacjentów w stadium III (niekwalifikujących się do leczenia miejscowego) oraz 226 799 084 GBP dla chorych w stadium IV (Cancer Research).

Znaczna część obciążenia ekonomicznego niedrobnokomórkowego raka płuca wynika z hospitalizacji i związanych z nią kosztów. Badanie przeprowadzone w USA w 2017 r. wykazało, że 47,0% kosztów było związanych z hospitalizacją, a 42,4% kosztów z leczeniem (w tym koszty terapii ukierunkowanych, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej) (Skinner 2018). W

2019 r. przeprowadzono retrospektywną ocenę danych dotyczących roszczeń w Stanach Zjednoczonych, badającą wykorzystanie zasobów i koszty schematów leczenia zalecanych przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w latach 2012-2017, aby ocenić obciążenie ekonomiczne raka płuca. Badanie objęło 25 162 pacjentów, u których niedawno zdiagnozowano raka płuca i którzy otrzymali leczenie pierwszego rzutu. Wyniki wykazały, że średni miesięczny koszt na pacjenta w pierwszym roku wynosił 28 375 USD we wszystkich schematach leczenia, od 16 824 USD w przypadku leczenia inhibitorami EGFR do 41 815 USD w przypadku leczenia opartego na immunoterapii (Cohen 2019).

Tab. 21 Średni całkowity koszt terapii zalecanych przez NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) w przypadku leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku (Cohen 2019).

Schemat leczenia	Średni koszt na osobę na miesiąc, \$	SE [95% CI], \$
Chemioterapia	24,515	839 [22 924; 26 217]
Inna terapia celowana i chemioterapia	38 285	3 809 [31 502; 46 529]
Immunoterapia za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych	41 815	9 168 [27 208; 64 262]
<i>ROS1/ALK</i>	25 605	6 250 [15 870; 41 313]
<i>BRAF11</i>	30 872	45 268 [1 744; 546 625]
<i>EGFR</i>	16 824	1 984 [13 352; 21 198]
Ogółem	28 375	7 145 [17 322; 46 481]

Istotnym elementem całkowitego obciążenia ekonomicznego są także koszty pośrednie, ponoszone zarówno przez pacjentów, jak i ich nieformalnych opiekunów. Obejmują one m.in. utratę dochodów, wydatki związane z dojazdami i pobytami w szpitalu, koszty leków stosowanych w celu łagodzenia objawów lub bólu, a także inne wydatki wynikające z leczenia, takie jak zwiększone koszty opieki nad dziećmi czy konieczność zatrudnienia pomocy domowej. W badaniu porównującym bezpośrednie i pośrednie koszty związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB i IV we Francji, Niemczech i Włoszech, średnie całkowite roczne koszty związane z NDRP oszacowano na 9 202 EUR na pacjenta i jego opiekuna (Wood 2019b). W porównaniu z pacjentami w stadium IIIB, straty płac i poniesione bezpośrednie wydatki własne w przypadku pacjentów w stadium IV choroby były znacznie wyższe, gdy nie uwzględniano rządowego wsparcia finansowego. Koszty pośrednie były również wyższe w przypadku pacjentów w stadium IV choroby. Ponieważ pacjenci w stadium IV choroby otrzymywali większe rządowe wsparcie finansowe, różnice w skorygowanych całkowitych bezpośrednich i pośrednich kosztach własnych między dwiema podgrupami były mniejsze. W przypadku opiekunów rządowe wsparcie finansowe było stosunkowo stałe, co oznacza, że skorygowane całkowite bezpośrednie i pośrednie wydatki własne były zauważalnie wyższe w przypadku osób opiekujących się pacjentami w stadium IV choroby (Wood 2019b).

Tab. 22 Średnie koszty związane z leczeniem niedrobnokomórkowego raka płuca według pacjentów i opiekunów we Francji, Niemczech i Włoszech (Wood 2019b).

Rodzaj kosztu	Średnie roczne koszty na pacjenta lub opiekuna					
	Pacjenci			Opiekunowie		
	Stopień IIIB, n=119	Stopień IV, n=911	Wszyscy, n=1 030	Stopień IIIB, n=30	Stopień IV, n=397	Wszyscy, n=427
Straty płacowe	-	-	2 077 euro, n=1 000	-	-	436 euro, n=360
Bezpośrednie wydatki własne, nieskorygowane	-	-	3 774 euro, n=544	-	-	1 756 euro, n=213
Bezpośrednie wydatki własne, skorygowane *	-	-	823 euro, n=539	-	-	1 019 euro, n=203
Straty produktywności	-	-	1 4848 euro, n=966	-	-	2 839 euro, n=387
Całkowite bezpośrednie i pośrednie koszty własne, nieskorygowane	3 528 euro, n=51	5 925 euro, n=471	5 691 euro, n=522	2 232 euro, n=19	4 319 euro, n=185	4 125 euro, n=204
Wsparcie finansowe otrzymane od rządu	737 euro, n=110	2 282 euro, n=879	2 110 euro, n=989	663 euro, n=29	726 euro, n=357	721 euro, n=386
Całkowite bezpośrednie i pośrednie koszty własne, skorygowane*	2 548 euro, n=50	2 654 euro, n=468	2 644 euro, n=518	2 241 euro, n=18	3 603 euro, n=176	3 477 euro, n=194

* Dostosowano do wsparcia finansowego udzielanego przez odpowiedni rząd.

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Rak płuca jest jednym z największych zagrożeń zdrowotnych w populacji, głównie ze względu na to, że często jest diagnozowany w zaawansowanym stadium oraz charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, częstymi przerzutami i opornością na leczenie. Wysoka liczba nowych przypadków każdego roku sprawia, że rak płuca stanowi poważne obciążenie zarówno społeczne, jak i ekonomiczne. W Polsce nowotwór ten generuje większe koszty ekonomiczne niż rak piersi, jelita grubego czy prostaty, obejmujące zarówno bezpośrednie wydatki na opiekę zdrowotną, jak i pośrednie koszty, takie jak utrata produktywności. Rak płuca prowadzi również do największej utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych i generuje największe koszty związane z niezdolnością do pracy, zaraz po raku piersi. Pomimo istotnego postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz wprowadzania nowoczesnych metod terapeutycznych, uzyskiwane efekty kliniczne nadal pozostają niezadowalające. Ze względu na niespecyficzne objawy, często przypisywane wcześniej istniejącym chorobom układu oddechowego, pacjenci z rakiem płuca często nie otrzymują diagnozy choroby, dopóki ich nowotwór nie osiągnie zaawansowanego stadium. W Polsce diagnoza najczęściej stawiana jest w stadium III (24-38% przypadków) oraz stadium IV (47-62% przypadków), w zależności od regionu (Didkowska 2019), co wyklucza pacjentów z potencjalnie radykalnej operacji. U pacjentów w III stadium

zaawansowania, leczonych radioterapią lub radiochemioterapią, pięcioletni wskaźnik przeżycia sięga około 35%, natomiast u pacjentów ze zdiagnozowanymi przerzutami odległymi w IV stadium zaawansowania - 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi zaledwie 6,3% (SEER 2025).

Obraz kliniczny niedrobnokomórkowego raka płuca jest na ogół zgodny u pacjentów z obecnymi lub bez mutacji METex14. Zmiany MET, w tym mutacje METex14 uważa się za sprzyjające wzrostowi guza, inwazji i przerzutom. Co więcej, obecność zmian MET jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z NDRP i wiąże się z gorszym przeżyciem całkowitym (HR=2,98; 95% CI: 1,03-8,67, p=0,045). Pacjenci z obecną mutacją METex14 mieli medianę OS wynoszącą około 1 roku w porównaniu do 5,5 roku u pacjentów bez mutacji MET (Tong 2016). Zazwyczaj są to też osoby starsze, których leczenie może być trudne ze względu na choroby współistniejące i słabszy stan sprawności. Uważa się, że w momencie wprowadzenia tepotynibu do refundacji, populacja obciążona mutacją METex14 skorzysta na korzystnym profilu bezpieczeństwa tepotynibu oraz na zmniejszonym obciążeniu terapii doustnej, która nie wymaga obecności na oddziałach dziennych, jak to ma miejsce w przypadku chemioterapii i immunochemioterapii. Chociaż dostępnych jest niewiele danych na temat wzorców przerzutów w niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją METex14, uważa się, że mózg jest jednym z najczęstszych miejsc przerzutowania. Przerzuty do mózgu występują u 40% pacjentów z NDRP i wiążą się ze słabym wskaźnikiem przeżycia całkowitego, wahając się w zakresie od 3,02 do 14,78 miesięcy, przy medianie 7,0 miesięcy (Sperduto 2012).

W ciągu ostatniej dekady odkrycie możliwych do ukierunkowanego leczenia zmian genomowych w NDRP zrewolucjonizowało terapię pacjentów, których nowotwory zawierają mutacje w genach takich jak EGFR, ALK czy ROS1. W ostatnim czasie aktywujące mutacje oraz amplifikacja genomowa genu MET wyłoniły się jako atrakcyjne, możliwe do ukierunkowania terapeutycznie zmiany genomowe, co stało się podstawą do rozpoczęcia licznych badań klinicznych. Nie istnieje określona ścieżka leczenia specyficzna dla METex14, ponieważ w warunkach polskich aktualnie nie ma dostępnych celowanych metod leczenia. Osobom z obecną mutacją METex14 oferowana jest taka sama standardowa opieka jak osobom z NDRP, ale bez tego konkretnego biomarkera onkogenego. Do tych terapii należą chemioterapia oparta na związkach platyny, immunoterapia oraz kombinacje chemioterapii i immunoterapii, które charakteryzują się jednak suboptymalną skutecznością. Część badań dostarcza dowodów na niejednoznaczne wyniki leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jednak brak jest narzędzi prognostycznych pozwalających przewidzieć skuteczność terapii, gdyż ekspresja PD-L1 jest słabym predyktorem odpowiedzi na immunoterapię u pacjentów z METex14 (Sabari 2018). W badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) obserwowany przy zastosowaniu terapii innych niż ukierunkowane na MET były na ogół niskie u pacjentów z mutacją typu METex14, przy czym odpowiedź uzyskiwało mniej niż 30% chorych. Pacjenci z obecnymi mutacjami METex14, zidentyfikowani w rejestrze IMMUNOTARGET, którzy otrzymywali immunoterapię, osiągalili medianę przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wynoszącą 3,4 miesiąca (Mazieres 2019).

Tepotynib jest wysoce selektywnym, silnym, odwracalnym, kompetycyjnym wobec adenozy-notrifosforanu (ang. *adenosine triphosphate*, ATP) drobnocząsteczkowym inhibitorem MET typu Ib. Mechanizm działania tepotynibu w sposób zależny od dawki polega na blokowaniu fosforylacji MET i zależne od MET kaskady sygnałów, takie jak szlaki kinazy fosfatydyloinozitolowej 3/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/ki-

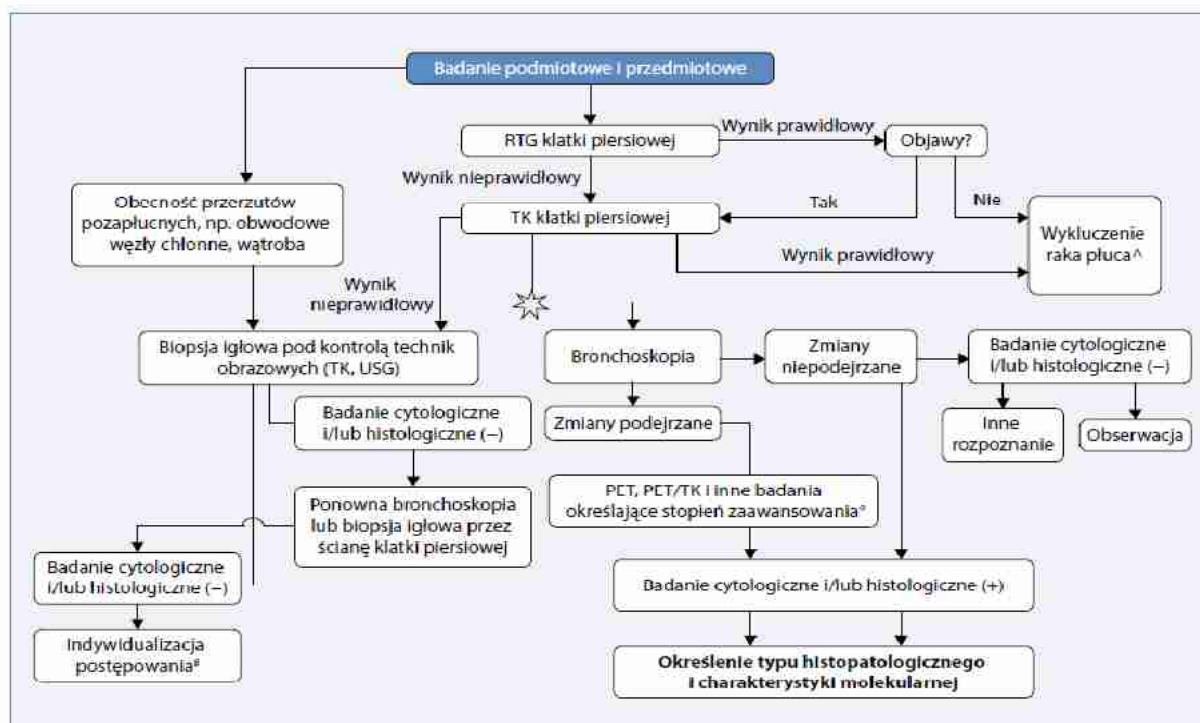
nazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK) (ChPL Tepmetko). We wrześniu 2019 r. tepotynib uzyskał w Stanach Zjednoczonych status terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy*) w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją METex14.

Podsumowując, istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczne ukierunkowane leczenie ME-Tex14 i opcje leczenia, które można wykorzystać we wszystkich liniach terapii w celu wydłużenia przeżycia. Wysokie obciążenie hospitalizacją pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP sugeruje wyraźną potrzebę innowacyjnych metod leczenia w celu skrócenia czasu spędzanego przez pacjentów w szpitalu w porównaniu z chemioterapią.

2.7 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Proces diagnostyczny raka płuca obejmuje zarówno potwierdzenie rozpoznania, jak i określenie stopnia zaawansowania choroby. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących nowotwór płuca, postępowanie diagnostyczne opiera się na przeprowadzeniu wywiadu medycznego, badania fizykalnego, badań obrazowych, endoskopowych oraz laboratoryjnych, a także na ocenie patomorfologicznej i molekularnej materiału biologicznego. Uzupełnieniem diagnostyki jest ocena zaawansowania zmian nowotworowych, wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz ogólnego stanu sprawności pacjenta. Poniżej przedstawiono schemat postępowania diagnostycznego.

Ryc. 12 Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2025 roku (PTOK 2025).



^ W niektórych przypadkach indywidualizacja postępowania, na przykład kwalifikacja do tomografii komputerowej (TK) osób z dużym ryzykiem raka (np. starszy wiek, palenie tytoniu); Wybór metody uwarunkowany lokalizacją guza i dostępnością technik diagnostycznych; * W zależności od wyniku TK i dostępności pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET) diagnostyka stopnia zaawansowania może być prowadzona już na wcześniejszych etapach postępowania; # Indywidualizacja postępowania w zależności od wyników innych badań, na przykład PET i ryzyka nowotworu. RTG – rentgenografia; USG – ultrasonografia.

Badanie podmiotowe

Objawy raka płuca zazwyczaj ujawniają się w późnym etapie choroby, dlatego kluczową rolę odgrywa czujność diagnostyczna zarówno lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalistów. Szczególnej uwagi wymagają dolegliwości często bagatelizowane przez pacjentów, takie jak przewlekły kaszel – zwłaszcza u osób długotrwale narażonych na dym tytoniowy lub inne czynniki rakotwórcze – oraz nawracające infekcje dróg oddechowych. Badanie podmiotowe powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący najczęściej występujących objawów klinicznych, a także ocenę indywidualnego ryzyka zachorowania na raka płuca, uwzględniającą informacje o aktywnym i biernym paleniu tytoniu, obciążeniu rodzinnym chorobami nowotworowymi oraz ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (PTOK 2025).

Badanie przedmiotowe

U pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka płuca, u których obraz kliniczny uzyskany w badaniu podmiotowym jest niejednoznaczny, zaleca się rozszerzenie diagnostyki. Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę:

- objawów sugerujących zwężenie lub zamknięcie światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłosu opukowego oraz szmeru pęcherzykowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), a także obecność zlokalizowanych (ogniskowych) świstów nad zajęтым oskrzelem i nieprawidłowo rozmieszczonych szmerów oskrzelowych;
- wielkości obwodowych węzłów chłonnych, zwłaszcza nadobojczykowych;
- obecności płynu w jamie opłucnej lub worku osierdziowym oraz ewentualnego naciekania mięśnia sercowego, które mogą manifestować się powiększeniem serca, stłumieniem tonów serca, poszerzeniem żył szyjnych, zaburzeniami rytmu serca, niską amplitudą ciśnienia tętniczego, powiększeniem wątroby i refluksem wątrobowo-szyjnym;
- objawów zespołu żyły głównej górnej, w tym obrzęku twarzy, szyi i kończyn górnych, poszerzenia żył szyjnych oraz żył na ścianie klatki piersiowej, sinicy skóry twarzy i błon śluzowych oraz duszności;
- objawów zespołu Hornera (guz szczytu płuca);
- obecności bólu uciskowego w obrębie klatki piersiowej i układu kostnego;
- objawów paranowotworowych;
- zaburzeń ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- zmian masy ciała (PTOK 2025).

Ocena stanu sprawności

Ocenę stanu sprawności, która jest uważana za niezbędny element diagnostyki raka płuca, przeprowadza się na podstawie skali WHO lub ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), która wyróżnia 5 stopni sprawności:

- 0 – pełna sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń;
- 1 – obecność objawów choroby, zdolność chodzenia i 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 spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby (PTOK 2025).

Badanie obrazowe

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, głównym celem diagnostycznym jest określenie prawdopodobieństwa złośliwego charakteru guza, co warunkuje dalsze decyzje terapeutyczne. Ocena złośliwości zmiany opiera się zarówno na danych klinicznych pacjenta, jak i na cechach guzka uzyskanych w badaniach obrazowych, w szczególności w tomografii komputerowej, obejmujących jego wielkość oraz strukturę radiologiczną. Badania obrazowe służą określeniu lokalizacji guza, ocenie stopnia zaawansowania zmian regionalnych oraz wykryciu ewentualnych przerzutów. W ramach diagnostyki obrazowej stosuje się:

- radiogram klatki piersiowej (RTG), tj. rentgenografię, umożliwiającą uwidocznienie nieprawidłowości obrazowych związanych z obecnością guza, takich jak obecność cienia okrągłego, zmiany zarysu wnęki, zaburzenia powietrzności płuca (niedodma lub asymetria), powiększenie węzłów chłonnych węzkowych lub śródpiersiowych, obecność zmiany naciekowej lub płynu w jamie opłucnej oraz uniesienie kopuły przepony po stronie zmiany, wynikające z porażenia nerwu przeponowego. Prawidłowy wynik badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w wybranych okolicach lub małej zmiany wewnątrzskrzelowej;
- tomografię komputerową (TK), którą należy wykonać u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami, zwłaszcza z objęciem górnej części jamy brzusznej z nadnerczami. Tomografia komputerowa umożliwia różnicowanie guzków litych oraz zmian niecałkowicie litych, w tym ognisk typu „matowej szyby” z komponentą litą lub bez niej, a także ocenę obecności i charakteru innych istotnych cech radiologicznych. O potencjalnie złośliwym charakterze zmiany mogą świadczyć m.in. obszary matowej szyby, zwłaszcza zawierające część litą, obecność drobnych, rozproszonych zwapnień oraz nieregularne, promieniste zarysy brzegu guzka (tzw. wieniec promienisty). Natomiast zwapnienia całkowite lub centralne, a także zwapnienia typu „popcorn”, są bardziej charakterystyczne dla zmian o łagodnym charakterze;
- pozytonową tomografię emisyjną (ang. *positron emission tomography*, PET) w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK), umożliwiającą ocenę zmian łagodnych i złośliwych oraz zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia przez proces nowotworowy. Badanie to ma istotne znaczenie w kwalifikowaniu chorych na raka płuca do leczenia za pomocą radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii. W przypadku uzyskania dodatniego lub niejednoznacznego wyniku badania PET-TK niezbędne jest histopatologiczne potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych. Weryfikację tę przeprowadza się z

wykorzystaniem ultrasonograficznej bronchofiberoskopii przezoskrzelowej (ang. *endobronchial ultrasound*, EBUS), ultrasonografii endoskopowej przezprzetykowej (ang. *endoscopic ultrasound*, EUS) lub mediastinoskopii;

- badanie obrazowe mózgu, najlepiej za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) z kontrastem, stosowane jako badanie uzupełniające u każdego chorego na NDRP w II i III stopniu zaawansowania przed resekcją mięszu płucnego i w III stopniu zaawansowania przed radykalną radiochemioterapią. Badanie rezonansu magnetycznego jest zalecane u wszystkich pacjentów chorych na drobnokomórkowego raka płuca (Krawczyk 2015, PTOK 2025).

Badanie endoskopowe

Badanie endoskopowe dróg oddechowych, zwane także bronchofiberoskopią, służy zarówno do pobrania materiału do badań cytologicznych i histopatologicznych, jak i do oceny stopnia zaawansowania nowotworu. Badanie jest preferowane w przypadku zmian o umiejscowieniu centralnym a w przypadku zmian obwodowych zaleca się wykonanie biopsji igłowej przez ścianę klatki piersiowej (PTOK 2025).

Badania laboratoryjne

Zaleca się wykonanie badań morfologicznych krwi, w tym morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczenia parametrów układu krzepnięcia. Ponadto wskazane jest przeprowadzenie badania ogólnego moczu oraz badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby i nerek. Szczególne znaczenie diagnostyczne mają oznaczenia stężenia glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia i bilirubiny w surowicy, a także ocena aktywności enzymów, takich jak transaminazy, fosfataza zasadowa i dehydrogenaza mleczanowa (PTOK 2025).

Ocena patomorfologiczna

Zakres procedur diagnostyki patomorfologicznej zależy od typu histologicznego nowotworu oraz stopnia jego zaawansowania. Głównym celem oceny patomorfologicznej jest określenie typu i podtypu histologicznego, zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych od wtórnych oraz ocena marginesów chirurgicznych (PTOK 2025).

W diagnostyce patomorfologicznej analizuje się materiał pobrany podczas bronchofiberoskopii, wymazy lub popłuczyny oskrzelowe, a także próbki uzyskane z biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku. Określenie typu raka płuca opiera się na ocenie morfologicznej z zastosowaniem standardowego barwienia hematoksyliną i eozyną, uzupełnionej badaniami histochemicznymi i immunohistochemicznymi. Badania te umożliwiają wykrycie obecności śluzu w komórkach nowotworowych oraz identyfikację charakterystycznych markerów, takich jak p40 dla raka płaskonabłonkowego oraz czynnik transkrypcyjny tarczycy (TTF1) dla raka gruczołowego (PTOK 2022). W sytuacjach, gdy wyniki histologiczne są niejednoznaczne i nie pozwalają na precyzyjne określenie typu niedrobnokomórkowego raka płuca, stosuje się rozpoznanie raka nieokreślonego (ang. *not otherwise specified*, NOS).

Klasyfikacja histologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca obejmuje również ocenę stopnia zróżnicowania lub inaczej mówiąc, złośliwości histologicznej (ang. *Grade*, G):

- GX – brak możliwości określenia zróżnicowania,
- G1 – zróżnicowanie wysokie,
- G2 – zróżnicowanie umiarkowane,
- G3 – zróżnicowanie niskie,
- G4 – rak niezróżnicowany (PTOK 2022).

Ocena zaawansowania zmian nowotworowych

Ocena klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu opiera się na klasyfikacji TNM, która uwzględnia trzy podstawowe elementy: T (ang. *tumor*) - opisujące guza pierwotnego; N (ang. *node*) - dotyczące regionalnych węzłów chłonnych; oraz M (ang. *metastasis*) - oceniające obecność przerzutów odległych. W analizie bierze się pod uwagę wielkość i lokalizację guza, jego relacje z otaczającymi strukturami anatomicznymi oraz stan regionalnych węzłów chłonnych. W poniższej tabeli przedstawiono anatomiczny zasięg nowotworu, oceniany zgodnie z klasyfikacją zaawansowania zmian nowotworowych w płucach opracowaną przez *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) w 2024 roku.

Tab. 23 Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) z 2024 roku (PTOK 2025, Rami-Porta 2024).

Cecha	Objawy
<i>Guz pierwotny (ang. Tumor, T)</i>	
TX	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.
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>).
T1	Guz o średnicy ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym albo opłucną płucną lub obecny w oskrzeli płatkowym albo położony bardziej obwodowo.
T1a(mi)	Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny – pojedynczy guz – rak gruczolowy o średnicy ≤ 3 cm, przeważającym tapetującym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze.
T1a	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)
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm ale ≤ 2 cm.
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm ale ≤ 3 cm.
T2	Guz z co najmniej jedną z poniższych cech:
T2a	– guz >3 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze, – guz naciekający opłucną trzewną, – guz naciekający sąsiedni płat, – guz naciekający oskrzele główne (bez zajęcia ostrogi głównej) lub z towarzyszącą niedodmą bądź zapaleniem płuca, dochodzącym do okolicy wnęki, obejmującym zarówno część, jak i całe płuco.
T2b	Guz >4 cm, ale ≤ 5 cm w największym wymiarze.

Cecha	Objawy
T3	Guz z co najmniej jedną z poniższych cech: – guz >5 cm, ale ≤7 cm w największym wymiarze, – guz naciekający opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej, – guz naciekający osierdzie, nerw przeponowy lub żyłę nieparzystą, – guz naciekający korzenie nerwów (np. T1, T2) lub zwój gwiaździsty, – obecność odrębnego guzka/guzków w tym samym płacie co guz pierwotny.
T4	Guz z co najmniej jedną z poniższych cech: – guz >7 cm w największym wymiarze, – guz naciekający duże naczynia, śródpiersie, grasnicę, tchawicę, ostrogę główną, nerw krtaniowy wsteczny, nerw błędny, przelyk lub przeponę, – guz naciekający serce, wielkie naczynia (aorta, żyła główna górna/dolna, wewnątrzserdciowy odcinek tętnic/żył płucnych), tętnice łuku aorty lub żyły ramiennogłowe, – guz naciekający naczynia podobojczykowe, trzony kręgów, blaszki kręgów, kanał kręgowy, korzenie nerwów szyjnych lub splot barkowy, – obecność odrębnego guzka/guzków w innym płacie niż guz pierwotny.
Regionalne węzły chłonne (ang. Node, N)	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych.
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych.
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego).
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy.
N2a	Przerzuty w pojedynczej stacji węzłowej N2.
N2b	Przerzuty w kilku (≥2) stacjach węzłowych N2.
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniami pochyłymi i/lub nadobojczykowymi po stronie guza pierwotnego lub przeciwnej
Przerzuty odległe (ang. Metastasis, M)	
MX	Nieobecność przerzutów odległych.
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
M1	Występowanie przerzutów odległych.
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność nowotworowego wysięku w jamie opłucnej lub w osierdziu.
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie (w tym przerzut do pojedynczego węzła chłonnego pozaregionalnego).
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach.
M1c1	Mnogie przerzuty poza klatką piersiową w jednym narządzie.
M1c2	Mnogie przerzuty poza klatką piersiową w różnych narządach.

Na podstawie kompleksowej oceny parametrów T, N i M określa się kliniczny stopień zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca. W zależności od klasyfikacji wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania, odpowiadające w uproszczeniu następującym sytuacjom klinicznym:

- I° - nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktur śródpiersia i niezaajmujący regionalnych węzłów chłonnych;
- II° - nowotwór zlokalizowany w mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca;

- III° - nowotwór naciekający istotne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub dający przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub nadobojczykowych;
- IV° - obecność rozsiewu do jamy opłucnej lub do narządów odległych, najczęściej mózgu, wątroby, nadnerczy, kości oraz drugiego płuca (KRN 2013).

W chwili rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca, odsetek chorych będących już w I-II stopniu zaawansowania wynosi około 25% a odsetek w stopniu III i IV odpowiednio około 35% i 40% (PTOK 2025).

Tab. 24 Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z propozycją klasyfikacji *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* do 9. edycji klasyfikacji *Tumor-Node-Metastasis (TNM) Union for International Cancer Control (UICC)* (PTOK 2025, Rami-Porta 2024).

T/M		N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

Przed przystąpieniem do leczenia radykalnego, obejmującego operację chirurgiczną, radioterapię lub radiochemioterapię, diagnostykę należy uzupełnić o ocenę wydolności układu oddechowego, a zwłaszcza ocenę ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Powinna ona obejmować badanie spirometryczne oraz ocenę sprawności wymiany gazowej, wykorzystując współczynnik transferu płucnego dla tlenu węgla (ang. *lung transfer factor for carbon monoxide*, TLCO) lub zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusion lung capacity for carbon monoxide*, DLCO). Równocześnie należy uwzględnić ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych poprzez szczegółowy wywiad, badanie przedmiotowe, elektrokardiografię i echokardiografię, a w uzasadnionych przypadkach także badanie wysiłkowe serca oraz koronariografię (Krawczyk 2015).

2.8 Diagnostyka molekularna

Postęp w dziedzinie biologii molekularnej umożliwił szczegółowe poznanie mechanizmów leżących u podstaw transformacji nowotworowej, co w konsekwencji doprowadziło do rozwoju nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie, w tym przeciwciał monoklonalnych oraz drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz. Wyniki licznych badań wskazują jednak, że skuteczność tych metod leczenia ogranicza się do określonych grup pacjentów. Z tego względu kluczowe znaczenie na etapie diagnostyki ma szeroka ocena profilu molekularnego nowotworu, umożliwiająca identyfikację chorych, u których zastosowanie terapii celowanej może przynieść największą korzyść kliniczną (Tysarowski 2023). Szacuje się, że u około 69% pacjentów z zaawansowanym NDRP możliwe jest zidentyfikowanie molekularnego celu terapeutycznego w kluczowych onkogenach (Hirsch 2017). Badania mutacji w materiałach nowotworowych umożliwiają optymalizację leczenia, wskazanie pacjentów kwalifikujących się do terapii celowanej oraz uniknięcie terapii nieskutecznych klinicznie.

Diagnostyka molekularna obejmuje ocenę biomarkerów w materiale tkankowym i cytologicznym, a alternatywnie możliwe jest wykorzystanie biopsji płynnej, bazującej na krążącym we krwi obwodowej wolnym materiale genetycznym nowotworu (ang. *circulating tumor DNA*, ctDNA). Należy podkreślić, że identyfikacja fuzji genowych oraz amplifikacji w materiale pochodzącym z biopsji płynnej jest obarczona większym stopniem trudności, a odsetek wyników fałszywie ujemnych może sięgać nawet 30%. W związku z tym, w przypadku braku wykrycia zmian molekularnych, rekomenduje się uzyskanie materiału tkankowego do dalszej diagnostyki (PTOK 2025).

Laboratoria wykonujące badania genetyczne na potrzeby diagnostyki onkologicznej muszą zapewniać stały dostęp do następujących badań molekularnych:

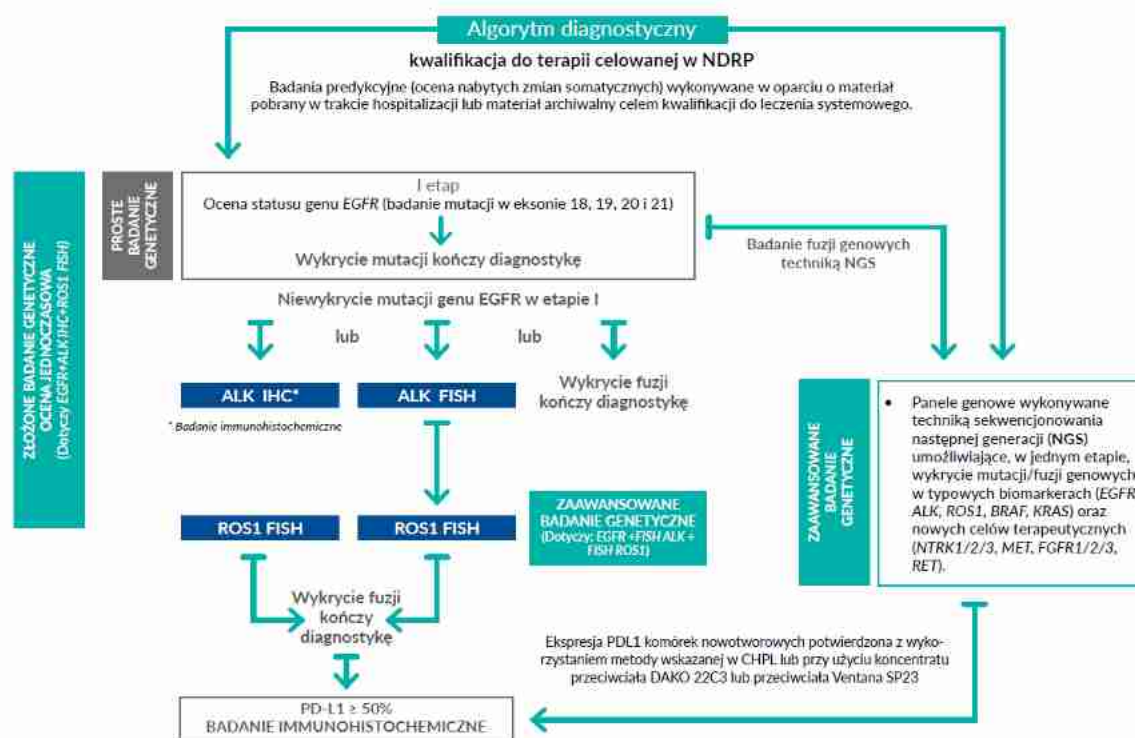
- sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera znajduje zastosowanie w identyfikacji zarówno zmian germinalnych, jak i somatycznych. Technika ta umożliwia analizę wybranych fragmentów DNA genów, w obrębie których mogą występować warianty patogene, a także celowane badanie wcześniej wskazanych zmian genetycznych. Metoda ta jest również wykorzystywana do potwierdzania wariantów wykrytych za pomocą technik sekwencjonowania nowej generacji,
- sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) jest nowoczesną technologią stosowaną w kompleksowej diagnostyce molekularnej, umożliwiającą jednoczesną analizę wielu markerów molekularnych oraz różnych klas zmian genetycznych. Metoda ta pozwala na identyfikację m.in. mutacji punktowych, niewielkich delecji i insercji, dużych delecji, amplifikacji oraz fuzji genowych. W diagnostyce zarówno zmian germinalnych, jak i somatycznych najczęściej stosuje się panelowe (celowane) sekwencjonowanie NGS, polegające na analizie wyselekcjonowanej grupy genów o istotnym znaczeniu klinicznym,
- reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (qPCR), będąca ilościową modyfikacją klasycznej metody PCR (ang. *polymerase chain reaction*), jest szybką techniką diagnostyczną o wysokiej czułości, sięgającej około 0,2-1%. Metoda ta znajduje zastosowanie przede wszystkim w wykrywaniu wcześniej zdefiniowanych, znanych wariantów genetycznych. qPCR umożliwia analizę materiału zawierającego niewielki

odsetek komórek nowotworowych (około 5-15%), a także krążącego DNA nowotworowego obecnego w krwi obwodowej (ctDNA),

- fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *fluorescent in situ hybridization*, FISH), jest techniką powszechnie wykorzystywaną w diagnostyce molekularnej do identyfikacji zmian strukturalnych w genomie nowotworu. Metoda ta znajduje zastosowanie przede wszystkim w wykrywaniu rearanżacji genowych, w tym fuzji genowych oraz amplifikacji wybranych genów, które mogą mieć znaczenie predykcyjne i prognostyczne w doborze terapii celowanej.
- odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji (ang. *multiplex ligation-dependent probe amplification*, MLPA) jest przeznaczona do wykrywania zmian liczby kopii fragmentów DNA, w szczególności dużych rearanżacji genomowych, takich jak delecje i duplikacje. Metoda ta znajduje zastosowanie głównie w diagnostyce zmian germinalnych oraz jako technika uzupełniająca, służąca do potwierdzania nieprawidłowości wykrywanych za pomocą metod wysokoprzepustowych, w tym sekwencjonowania następnej generacji (Tysarowski 2023).

Badania molekularne w NDRP stanowią obecnie najbardziej rozwiniętą dziedzinę diagnostyki w nowotworach nabytych, innych niż hematologiczne. Zgodnie z obecnymi zaleceniami, ocenie podlega wiele markerów molekularnych oraz różne klasy zmian genetycznych, w tym mutacje punktowe, małe delecje lub insercje, fuzje genowe oraz amplifikacje genów. W związku z tym rozliczanie diagnostyki molekularnej w NDRP jest bardzo złożone i obejmuje trzy poziomy badań: proste, złożone oraz zaawansowane (PKMP 2021). Schemat diagnostyczny umożliwiający kwalifikację pacjentów do terapii celowanej w NDRP przedstawiono poniżej.

Ryc. 13 Algorytm diagnostyczny kwalifikacji do terapii celowanej w niedrobnokomórkowym raku płuca (PKMP 2021).



Zgodnie z algorytmem diagnostycznym przedstawionym przez PKMP, u pacjentów z NDRP postępowanie diagnostyczne zaczyna się od przeprowadzenia prostego badania genetycznego, opartego na zbadaniu obecności zaburzeń w genach *EGFR* (badanie mutacji w eksonie 18, 19, 20 i 21). Wykrycie mutacji genu *EGFR* kończy diagnostykę, natomiast niewykrycie prowadzi do oceny obecności rearanżacji *ALK* lub *ROS1* w ramach zaawansowanych badań genetycznych z wykorzystaniem badania immunohistochemicznego lub metody FISH. Mutacje *EGFR* lub translokacje *ALK* i *ROS1* stanowią istotne czynniki predykcyjne, warunkujące kwalifikację do terapii celowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*), *ALK* lub *ROS1*. U pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, planujących leczenie inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy ocenić ekspresję białka PD-L1 (ang. *programmed death ligand 1*). Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody immunohistochemicznej – w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe – można przeprowadzić przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego.

Jeśli to możliwe, zaleca się szerokie, panelowe podejście do badań molekularnych w celu oceny możliwych do zastosowania onkogennych biomarkerów. W przypadku określania obecności zmian *METex14* u pacjentów z NDRP przeprowadza się ilościową odwrotną transkrypcję PCR w czasie rzeczywistym (qRT-PCR), sekwencjonowanie Sangera i sekwencjonowanie następnej generacji. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku, preferowaną metodą diagnostyczną jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) już w pierwszym etapie diagnostyki, która w przeciwieństwie do badania metodą qPCR jest bardziej wiarygodna, znacząco obniża zużycie materiału pochodzącego z biopsji i obniża całkowity koszt diagnostyki (PTOK 2025). Coraz więcej dowodów wskazuje, że stosowanie NGS z samym DNA może nie skutkować pełnym wykryciem wszystkich zmian *METex14* z powodu niepełnego pokrycia regionów intronowych. Zastosowanie zarówno DNA, jak i RNA w NGS zapewnia dokładniejsze wykrywanie zmian, w tym rzadkich mutacji (Song 2020).

Panele genomowe wykonywane techniką NGS umożliwiają wykrycie mutacji/fuzji genomowych w typowych biomarkerach (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS*, *BRAF*) oraz nowych celów terapeutycznych (*NTRK1/2/3*, *MET*, *FGFR1/2/3*, *RET*) w jednym etapie (PKMP 2021).

W Polsce testy molekularne bądź biomarkerowe są oferowane głównie pacjentom z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej. W 2024 roku przeprowadzono badanie POL-MOL, którego celem była szczegółowa analiza częstotliwości stosowania badań molekularnych u polskich pacjentów z NDRP na podstawie dwóch kwestionariuszy wypełnionych przez onkologów. Odnotowano stosowanie testów molekularnych dla następujących mutacji genetycznych: *EGFR* (del19, sub21), *EGFR* (inne niż del19/sub21), *EGFR T790M*, *ALK* (ekspresja i przekształcenie), *RET*, *NTRK*, *ROS1*, *BRAF*, *HER2* i *MET*, a także do oceny immunochemicznej ligandu zaprogramowanej śmierci komórkowej 1 (PD-L1). Wyniki badania wykazały:

- spośród wszystkich pacjentów z NDRP u 34% wykonano zarówno badania molekularne, jak i ocenę ekspresji PD-L1, u 18% przeprowadzono wyłącznie badania molekularne, natomiast u 15% jedynie badanie PD-L1. U 33% pacjentów nie wykonano badań molekularnych,
- wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz nowotworem o nieokreślonym typie histologicznym (NOS) odpowiednio 51% i 42% chorych miało wykonane zarówno badania molekularne, jak i ocenę ekspresji PD-L1, w porównaniu z 8% pacjentów z

płatkonabłonkowym NDRP. Badania molekularne bez jednoczesnej oceny PD-L1 przeprowadzono u 27% pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP, u 28% pacjentów z NOS oraz jedynie u 4% pacjentów z płatkonabłonkowym NDRP.

Tab. 25 Częstość wykonywania badań molekularnych oraz oceny ekspresji PD-L1 w badaniu POL-MOL (Kowalski 2024).

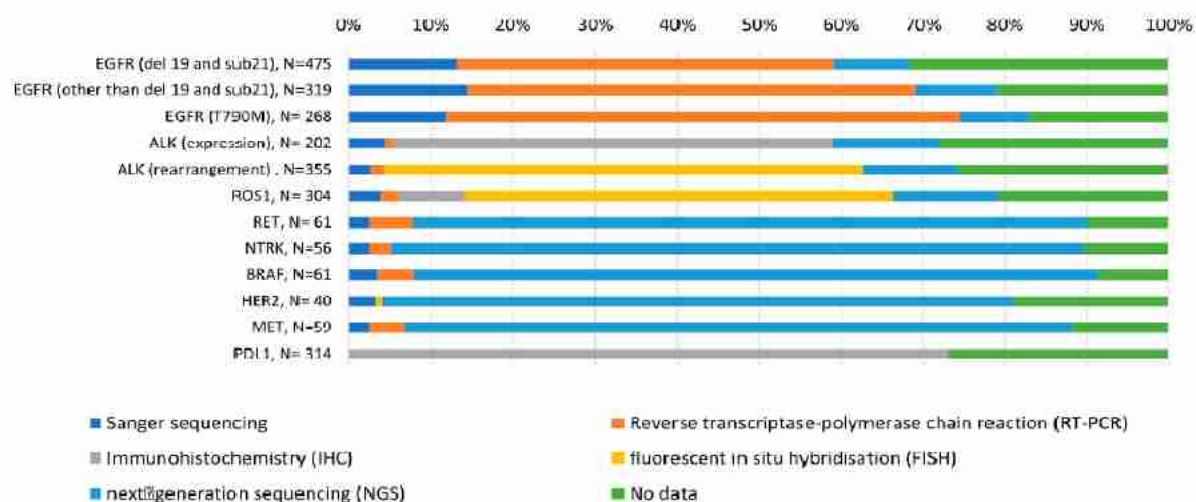
	Wszyscy pacjenci, n=1 001		Niepłatkonabłonkowy NDRP, n=542		Płatkonabłonkowy NDRP, n=378		NOS, n=79	
	Dane NW, n (%)	Dane W, n (%)	Dane NW, n (%)	Dane W, n (%)	Dane NW, n (%)	Dane W, n (%)	Dane NW, n (%)	Dane W, n (%)
Testy molekularne oraz ekspresja PD-L1	337 (34,0%)	33,0%	275 (51,0%)	53,0%	29 (8,0%)	6,0%	33 (42,0%)	37,0%
Testy molekularne	184 (18,0%)	18,0%	147 (27,0%)	27,0%	15 (4,0%)	3,0%	22 (28,0%)	35,0%
Ocena ekspresji PD-L1	151 (15,0%)	16,0%	3 (1,0%)	1,0%	147 (39,0%)	41,0%	1 (1,0%)	0,0%
Brak testowania	329 (33,0%)	32,0%	117 (22,0%)	19,0%	187 (49,0%)	50,0%	23 (29,0%)	28,0%

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; NW - dane nieważone; W - dane ważone; NOS - o nieokreślonym typie (ang. *not otherwise specific*).

U pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP częstość wykonywania badań molekularnych oraz oceny ekspresji PD-L1 wzrastała wraz ze stopniem zaawansowania choroby, natomiast częstość badań molekularnych bez jednoczesnej oceny PD-L1 pozostawała stabilna. Odsetek badań wykonanych w stosunku do zleconych był podobny: jedynie u 49 pacjentów co najmniej jedno zlecone badanie nie zostało wykonane. W 21% tych przypadków przyczyną była niska jakość materiału tkankowego, w kolejnych 21% – niewystarczająca ilość materiału, a w 12% współwystępowały zarówno niska jakość, jak i niewystarczająca ilość tkanki. W kolejnych 17% przypadków decyzję o niewykonywaniu dalszych badań podjęto na podstawie dodatniego wyniku badania *EGFR*. W pozostałych 29% przypadków przyczyna została zaklasyfikowana jako „inna” lub była nieznana (Kowalski 2024).

U pacjentów z gruczolakorakiem mutacje *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oceniano najczęściej przy użyciu testów jednobieznacznikowych, takich jak sekwencjonowanie metodą Sangera, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą, immunohistochemia oraz fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH). Natomiast rzadsze mutacje (*RET*, *NTRK*, *BRAF*, *HER2* i *MET*) badano głównie w przypadkach, w których zastosowano sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Łącznie NGS wykorzystano u 8% pacjentów z gruczolakorakiem, u których wykonano badania molekularne.

Ryc. 14 Metody użyte do przeprowadzenia testów molekularnych u pacjentów z gruczolakorakiem w badaniu POL-MOL (Kowalski 2024).

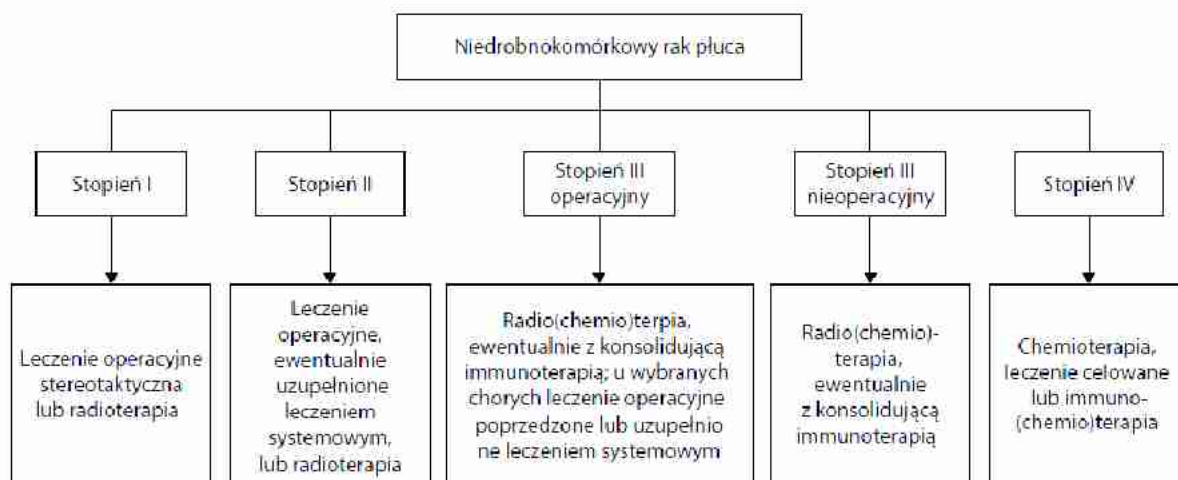


2.9 Aktualne postępowanie medyczne

Planowanie leczenia pacjentów z rakiem płuca odbywa się indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego, w którym uczestniczą specjaliści z zakresu chirurgii klatki piersiowej, diagnostyki obrazowej, onkologii klinicznej oraz radioterapii onkologicznej. Wybór odpowiedniej terapii zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu, liczby niezwiązanych ze sobą guzów pierwotnych, wyzwań związanych z leczeniem raka a także od sprawności narządów i ogólnego stanu zdrowia pacjenta (Szczeklik 2023). Wyróżnia się trzy główne strategie leczenia:

- leczenie radykalne - mające na celu całkowite wyleczenie pacjenta, stosowane najczęściej we wczesnych stadiach choroby (I i II stopień zaawansowania, a w wybranych przypadkach IIIA);
- leczenie objawowe - skoncentrowane na zmniejszeniu ilości i intensywności objawów oraz poprawie jakości życia pacjentów;
- leczenie paliatywne - mające na celu przedłużenie życia pacjentów, u których całkowite wyleczenie jest już niemożliwe (Szczeklik 2023).

Ryc. 15 Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca, uproszczony schemat zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku (PTOK 2025).



Z uwagi na fakt, że wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku nie uwzględniają sposobu leczenia pacjentów z mutacją *METex14*, poniżej przedstawiono ogólne zasady leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIA (pacjenci niekwalifikujący się do resekcji), IIIB i IIIC oraz w stadium IV, z pominięciem wspomnianych wyżej metod leczenia radykalnego.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIA (pacjenci niekwalifikujący się do resekcji), IIIB i IIIC stopniu zaawansowania

Pacjenci z NDRP w IIIA stadium zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z uwagi na rozległość choroby lub inne przeciwwskazania, a także pacjenci w IIIB i IIIC stadium zaawansowania, powinni być leczeni za pomocą radiochemioterapii lub samodzielnej radioterapii (PTOK 2025). Proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia interwencją wnioskowaną w ramach programu B.6 włączają pacjentów w IV stopniu zaawansowania (stadium uogólnienia) lub III stopniu z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, tj. resekcji chirurgicznej, radioterapii lub radiochemioterapii, stąd nie będzie to odpowiedni schemat leczenia.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV

Leczenie pacjentów z uogólnionym NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od specyficznej sytuacji klinicznej możliwe opcje terapeutyczne to: chemioterapia, leki ukierunkowane molekularnie (z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS* i *NTRK*), immunoterapia, immunochemioterapia, paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe.

Wybór strategii leczenia systemowego zależy od rodzaju histologicznego nowotworu, jego cech molekularnych oraz wskazań rejestracyjnych danego leku. Dla pacjentów z aktywnymi zaburzeniami molekularnymi preferowane jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W procesie podejmowania decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę wiek, kondycję fizyczną pacjenta oraz obecność innych schorzeń współistniejących. Do oceny skuteczności leczenia

systemowego zaleca się stosowanie kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (Therasse 2000). W przypadku raków nieplaskonabłonkowych w pierwszym etapie diagnostyki molekularnej należy wykonać - optymalnie w ramach jednego zlecenia - badania genetyczne w kierunku obecności mutacji pierwotnych w eksonach 18-21 genu *EGFR*, rearanżacji genów *ALK*, *ROS1* i *NTRK* oraz mutacji *KRAS G12C*. Przy braku nieprawidłowości w powyższych genach, a także w rakach płaskonabłonkowych, wskazana jest ocena ekspresji PD-L1 metodą zwalidowanej immunohistochemii, z wykorzystaniem materiału tkankowego lub komórkowego (PTOK 2025).

- *Pierwsza linia leczenia systemowego*
 - *Chemioterapia*

Paliatywna chemioterapia ma na celu wydłużenie życia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz poprawę jakości ich życia. Takie leczenie można zastosować u pacjentów w IV stadium zaawansowania klinicznego, o ile spełniają oni następujące kryteria:

- bardzo dobry lub dobry stan ogólny (stopień 0 lub 1 według skali WHO);
- utrzymująca się masa ciała lub jej spadek nieprzekraczający 10% w ciągu ostatnich 3. miesięcy;
- brak poważnych chorób współistniejących lub skutków ubocznych wcześniejszego leczenia nowotworowego;
- odpowiednia funkcja układu krwiotwórczego, wątroby, nerek, a także układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na terapię według kryteriów RECIST.

Pacjenci, którzy nie spełniają tych warunków, mogą otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Paliatywna radioterapia jest szczególnie zalecana dla pacjentów z uciążliwymi objawami związanymi z rozprzestrzenieniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwiotłucie, dysfagia, ból) oraz dla pacjentów z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i ośrodkowym układzie nerwowym (PTOK 2025).

W zaawansowanym NDRP stosuje się chemioterapię zawierającą cisplatynę (75-80 mg/m² dożylnie – dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100-120 mg/m² dożylnie – dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie – dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie – dzień 1. i 60 mg/m² doustnie – dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie – dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² – dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² – dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² – dzień 1.) lub pemetreksed (500 mg/m² – dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu). Zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną), jednak uważa się, że cisplatyna, szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną, jest skuteczniejsza od karboplatyny. Schematy leczenia chemioterapeutycznego, które nie obejmują pochodnych platyny, można rozważyć tylko w przypadku, gdy stosowanie tych leków jest przeciwwskazane. Jeśli istnieją

absolutne przeciwwskazania do terapii dwulekowej z użyciem pochodnych platyny, możliwe jest rozważenie chemioterapii jednoskładnikowej (PTOK 2025).

○ *Leczenie ukierunkowane molekularnie*

Istnieje kilka leków celowanych przeznaczonych do leczenia NDRP z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR*, spośród których to inhibitory kinazy tyrozynowej *EGFR* są uznawane za preferowaną opcję w pierwszej linii leczenia, ponieważ pozwalają uzyskać dłuższy czas wolny od progresji choroby i są lepiej tolerowane niż chemioterapia. Wśród leków ukierunkowanych molekularnie wyróżnia się inhibitory kinazy tyrozynowej I generacji (erlotynib i gefitynib), II generacji (afatynib, dakomitynib) oraz III generacji (ozymertynib). Inhibitory pierwszej generacji nie różnią się istotnie skutecznością, natomiast mają nieco odmienne profile toksyczności, jednak nie wydłużają również czasu przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Ozymertynib, jako inhibitor III generacji, jest jedynym lekiem z tej grupy, który przenika przez barierę krew-mózg, dzięki czemu może zapobiegać albo opóźniać pojawianie się przerzutów w mózgu.

U pacjentów z rakiem gruczołowym płuca z rearanżacją genu *ALK* zastosowanie inhibitorów *ALK* (lorlatynib, alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib) wiąże się z istotnie lepszymi wynikami przeżycia w porównaniu z klasyczną chemioterapią. Nowsze inhibitory *ALK*, takie jak alektynib, brygatynib i lorlatynib, wykazały wyraźnie większą skuteczność w porównaniu z kryzotynibem, zmniejszając względne ryzyko progresji choroby odpowiednio o 57%, 51% i 72% (Solomon 2014; PTOK 2025).

W pierwszej linii terapii pacjentów z rearanżacją genu *ROS1* wykazano skuteczność kryzotynibu, którego mediana przeżycia wynosi 51 miesięcy (Shaw 2019), oraz entrektynybu, przy którym odnotowano 67% odpowiedzi na leczenie i 81% przeżycia rocznego (Dziadziuszko 2021). U chorych z rearanżacją genu *NTRK* zaleca się stosowanie larotrektynybu lub entrektynybu w pierwszej linii leczenia. Ze względu na bardzo niską częstość występowania tych zaburzeń (około 0,3% wszystkich przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca), leki te zostały zarejestrowane na podstawie badań niemających charakteru randomizowanego.

Leki ukierunkowane na inne cele molekularne, takie jak mutacje w genach *RET*, *MET*, *BRAF* czy *HER2*, również wykazują aktywność kliniczną. Część z tych terapii została już zarejestrowana, jednak w Polsce nie są one jeszcze objęte refundacją.

○ *Immunoterapia*

Spśród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) udowodnioną wartość w leczeniu pierwszej linii mają:

- pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią,
- atezolizumab w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią i ewentualnie bewacyzumabem,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią,
- cemiplimab w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią;
- durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią.

Badania kliniczne pokazują, że kombinacja immunoterapii z chemioterapią jest skuteczniejsza od samej chemioterapii, zwłaszcza pod względem wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Choć stosowanie wyłącznej immunoterapii wiąże się z mniejszą częstością poważnych działań niepożądanych w porównaniu do kombinacji inhibitorów punktów kontrolnych i chemioterapii, optymalne podejście zależy od indywidualnych cech pacjenta, takich jak rozległość i lokalizacja zmian nowotworowych oraz stan ogólny. W Polsce refundacja immunoterapii jest dostępna dla pacjentów z ekspresją PD-L1 w ponad 50% komórek nowotworowych; w pozostałych przypadkach stosuje się pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią (PTOK 2025).

- *Drua linia leczenia systemowego*

- *Chemioterapia*

U pacjentów w dobrym stanie sprawności, u których nie stwierdzono mutacji w genach *EGFR*, *ALK* i *ROS1*, z odpowiedzią na wcześniejszej stosowaną chemioterapię trwającą co najmniej 3 miesiące, w drugiej linii leczenia można rozważyć stosowanie docetakselu (w przypadku raka płaskonabłonkowego) lub pemetreksedu (w raku gruczołowym). Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią ani skuteczności innych leków cytotoksycznych w tej fazie leczenia (PTOK 2025).

- *Leczenie ukierunkowane molekularnie*

Leczenie ukierunkowane w drugiej linii powinno być rozważane u pacjentów, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. W przypadku pacjentów z mutacją w genie *EGFR*, u których doszło do progresji po leczeniu afatynib, erlotynib lub gefitynib w pierwszej linii, należy wykonać badanie w celu wykrycia mutacji T790 w eksonie 20. genu *EGFR* (PTOK 2025).

U pacjentów z rearanżacją genu *ALK*, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię, leczenie drugiej linii można rozpocząć od kryzotynibu. Jeśli natomiast kryzotynib był stosowany w pierwszej linii, możliwe jest zastosowanie alektynibu, cerytynibu lub brygatynibu. W przypadku wcześniejszego leczenia jednym z tych inhibitorów, kolejną opcją terapeutyczną jest lorlatynib. W przypadku pacjentów z rearanżacją genu *ROS1* po wcześniejszej chemioterapii możliwe jest jedynie stosowanie kryzotynibu lub entrektynibu.

U chorych z obecną mutacją *KRAS G12C* po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii, zaleca się zastosowanie sotorasib, który jest nieznacznie skuteczniejszy od docetakselu.

U chorych z mutacją *BRAF V600E* po wcześniejszym leczeniu systemowym, zaleca się stosowanie dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) z trametynibem (inhibitor kinazy MEK).

W przypadku chorych na zaawansowanego raka gruczołowego po wcześniejszej chemioterapii, zaleca się zastosowanie docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny). Wykazano, że ten schemat terapeutyczny zmniejsza ryzyko zgonu o 25% w porównaniu z monoterapią docetaksem, przy czym istotna korzyść dotyczy wyłącznie chorych z wczesną progresją po chemioterapii (Reck 2015).

- *Immunoterapia*

Wyniki badań klinicznych III fazy wykazały, że leki anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) są bardziej efektywne niż docetaksel w drugiej linii leczenia pacjentów z NDRP, zarówno płaskonabłonkowym, jak i niepłaskonabłonkowym. W raku płaskonabłonkowym stosowanie niwolumabu, w porównaniu do chemioterapii, prowadziło do zmniejszenia względnego ryzyka śmierci o 41%, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (Brhmer 2015). Dla pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, niwolumab i atezolizumab obniżyły względne ryzyko zgonu o 27% w porównaniu do docetakselem (Borghaei 2015, Rittmeyer 2017), podczas gdy pembrolizumab zmniejszył je o 33% (Herbst 2016).

- *Radioterapia*

U pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy doświadczają dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, skuteczne jest zastosowanie paliatywnej radioterapii, zwykle w schematach hipofrakcjonowanych. Paliatywna radioterapia jest wskazana w przypadku objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub kości. W sytuacjach, gdy dochodzi do obturacji dróg oddechowych spowodowanej wzrostem guza w świetle oskrzela, możliwe opcje leczenia obejmują: brachyterapię śródoskrzelową, chirurgiczną lub laserową resekcję masy nowotworowej oraz założenie stentu, który może również odbarzczać ucisk oskrzela z zewnątrz (PTOK 2025).

- *Leczenie antyosteolityczne*

Przerzuty do kości występują u 30-40% pacjentów z NDRP. Badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i przerzutami może zapobiegać lub opóźniać powikłania kostne. Analizy podgrup w badaniach z użyciem denosumabu w różnych nowotworach, poza działaniem antyosteolitycznym, wykazały również wydłużenie czasu przeżycia (PTOK 2025).

- *Leczenie wspomagające*

Odpowiednio dobrana terapia powinna być wspierana przez efektywne zarządzanie objawami choroby oraz działaniami niepożądanymi wynikającymi z leczenia. Wśród metod leczenia wspomagającego wyróżniają się:

- leczenie przewlekłego bólu: ból przewlekły może wynikać z ogólnego wyniszczenia organizmu, z obecności nowotworu, przerzutów uciskających na sąsiednie organy i nerwy albo może być skutkiem ubocznym stosowanego leczenia lub przebytej radioterapii. Podstawową metodą łagodzenia bólu u pacjentów z nowotworami jest farmakoterapia, która, według szacunków, jest skuteczna u około 90% pacjentów. Leczenie farmakologiczne przewlekłego bólu opiera się na drabinie analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia, która dzieli leki przeciwbólowe na grupę analgetyków nieopioidowych, stosowanych w przypadku bólu o umiarkowanym nasileniu (takie jak aspiryna, ibuprofen, naproksen) oraz opioidów (Krawczyk 2015),

- leczenie zespołu wyczerpania (zmęczenia): zespół wyczerpania charakteryzuje się przewlekłym uczuciem zmęczenia lub wyczerpania, które nie ustępuje mimo odpoczynku ani snu i które jest związane z chorobą nowotworową lub stosowanym leczeniem onkologicznym. Szacuje się, że występuje u ponad 90% pacjentów poddawanych radioterapii i u około 80% pacjentów leczonych chemioterapią. Pomimo tego, że objawy zmęczenia są bardzo uciążliwe, często nie są zgłaszane przez pacjentów. Kluczowe elementy zarządzania zespołem wyczerpania to zmiany w stylu życia i diecie, zwiększenie aktywności fizycznej, techniki relaksacyjne oraz wsparcie psychologiczne. W modyfikacji stylu życia istotne są elementy określone w „Regule 6 E”: edukacja (ang. *education*), oszczędzanie energii (ang. *energy conservation*), ćwiczenia fizyczne (ang. *exercise*), odnawianie energii (ang. *energy restoration*), łagodzenie stresu (ang. *easing stress*) oraz zdrowe odżywianie (ang. *eating well*) (Krawczyk 2015),
- wsparcie psychologiczne: za emocjonalny aspekt opieki nad pacjentami odpowiada psychoonkologia, specjalizacja w ramach onkologii, która koncentruje się na zapewnieniu wsparcia emocjonalnego zarówno pacjentom w różnych fazach choroby nowotworowej, jak i ich rodzinom oraz personelowi medycznemu. Główne formy wsparcia obejmują psychoedukację, zastosowanie metod i technik psychoterapeutycznych, a także zmianę postaw i obalenie mitów związanych z nowotworami (Krawczyk 2015),
- wsparcie dietetyczne: w trakcie leczenia nowotworowego pacjenci często doświadczają utraty apetytu, zmiany w odczuwaniu smaku, a także mają ograniczoną zdolność do przyjmowania pokarmów, co prowadzi do utraty wagi i spadku energii. Dieta dla osób chorych na raka powinna być dostosowana do ich indywidualnych potrzeb i preferencji, biorąc pod uwagę: rodzaj i stadium nowotworu, sposób leczenia, zapotrzebowanie na konkretne składniki odżywcze, zaburzenia metaboliczne, problemy z apetytem oraz obecność stanów zapalnych (Krawczyk 2015).

Profilaktyka

Okolo 52% pacjentów z rakiem płuca, u których nowotwór został wykryty we wczesnym stadium bez przerzutów, ma szansę na pięcioletnie przeżycie. Jednak ta szansa drastycznie spada do około 3,6% w przypadku, gdy rak jest zdiagnozowany dopiero w fazie zaawansowanego rozsiewu lub przerzutów odległych (Dela Cruz 2011). Takie złe rokowanie oraz fakt, że większość pacjentów jest diagnozowana w IV stadium zaawansowania i nie kwalifikuje się już do leczenia radykalnego, podkreślają potrzebę wczesnego wykrywania, dokładnej diagnostyki, chemoprewencji, poprawy wyników leczenia oraz przeprowadzania profilaktyki na szeroką skalę. Profilaktyka raka płuca powinna obejmować zarówno profilaktykę pierwotną, mającą na celu zapobieganie rozwojowi nowotworu, jak i profilaktykę wtórną, skoncentrowaną na wczesnym wykrywaniu zmian nowotworowych u osób bez objawów (Krawczyk 2015). Biorąc pod uwagę, że palenie tytoniu i ekspozycja na dym tytoniowy są głównymi i niekwestionowanymi przyczynami raka płuca, kluczowe znaczenie mają programy antynikotynowe (Modlińska 2016).

Podstawowym działaniem profilaktycznym powinno być przeciwdziałanie zarówno aktywnemu paleniu, jak i biernemu wdychaniu dymu tytoniowego. W latach 70. i 80. Polska charakteryzowała się wysokim odsetkiem osób palących oraz, w konsekwencji, wysoką umieralnością na raka płuca wśród mężczyzn (Modlińska 2016). Wprowadzenie kompleksowych działań ograniczających, opartych na wytycznych WHO, spowodowało gwałtowny spadek liczby palaczy oraz znaczące obniżenie zachorowalności i śmiertelności na raka płuca wśród mężczyzn, przyczyniając się do ogólnej poprawy zdrowia publicznego w Polsce (Jassem 2014). Ważne jest również oferowanie wsparcia dla osób pragnących rzucić palenie oraz prowadzenie działań edukacyjnych i antytytoniowych, zwłaszcza wśród młodzieży, ponieważ szacunki pokazują, że ponad 90% uzależnionych palaczy zaczyna palić przed ukończeniem 26. roku życia (PTOK 2022).

Profilaktyka farmakologiczna oraz badania przesiewowe za pomocą tradycyjnej rentgenografii i cytologii płwocin prawdopodobnie nie przyniosą oczekiwanego istotnego zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca. Większą wartość jako badanie przesiewowe wykazuje niskodawkowa tomografia komputerowa klatki piersiowej. Badanie NLST (ang. *National Lung Screening Trial*) wykazało około 20% redukcję śmiertelności u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca (wiek 55-74 lata i >30 paczkolet w wywiadzie), którzy poddali się niskodawkowej tomografii komputerowej, w porównaniu do grupy kontrolnej badanej rentgenografią (Aberle 2011). W europejskim badaniu NELSON, przeprowadzonym w populacji osób palących co najmniej 15 papierosów dziennie przez ponad 25 lat lub minimum 10 papierosów dziennie przez okres przekraczający 30 lat, wykazano, że zastosowanie niskodawkowej tomografii komputerowej w ramach oceny przesiewowej wiązało się z redukcją względnego ryzyka zgonu o 24%. Rezultaty obu badań stały się podstawą do wdrażania w wybranych krajach programów wczesnej diagnostyki raka płuca ukierunkowanych na osoby z grup najwyższego ryzyka (PTOK 2025).

W 2017 i 2018 roku opublikowano zalecenia dotyczące badań przesiewowych w Europie i Polsce, jednak w wielu krajach europejskich nie zostały one jeszcze wdrożone (Jonas 2021). W Chorwacji wprowadzono populacyjne badania przesiewowe, natomiast w Polsce, na Węgrzech i w Wielkiej Brytanii programy wczesnego wykrywania raka płuca rozpoczęły się w 2020 roku. Zaleca się, aby badania przesiewowe były zintegrowane z profilaktyką pierwotną oraz obejmowały ocenę rozedmy i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym uwapnienia naczyń wieńcowych (Rzyman 2018). Programy wczesnego wykrywania raka płuca powinny być prowadzone przez wyspecjalizowane ośrodki z pełnym zapleczem diagnostycznym i leczniczym oraz doświadczonym personelem (PTOK 2022).

Zalecenia Komisji Europejskiej wskazują, że zmniejszenie ryzyka rozwoju raka płuca w odpowiedzi na czynne lub bierne narażenie na tytoń można osiągnąć przez:

- działania legislacyjne dotyczące wyrobów tytoniowych, zwłaszcza w kontekście opakowań, etykiet i składników,
- prowadzenie odpowiedniej polityki podatkowej i zapobieganie nielegalnemu handlowi wyrobami tytoniowymi,
- zaprzestanie reklamowania wyrobów tytoniowych,
- tworzenie przestrzeni wolnych od dymu tytoniowego (PTOK 2022).

W Polsce wdrożono Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca (WWRP), który łączy prewencję wtórną i pierwotną, mając na celu zwiększenie świadomości na temat raka

płuca w społeczeństwie i wśród pracowników ochrony zdrowia na lata 2018-2023. Program przesiewowy ma być zgodny z usługami gwarantowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia oraz z Narodowym Programem Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN) na lata 2016-2024. Skierowany jest do osób bezobjawowych w wieku od 55 do 74 lat, które palą papierosy na poziomie co najmniej 20 paczkolet. W przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka, program obejmuje także osoby w wieku od 50 do 74 lat z podobnym poziomem konsumpcji tytoniu (PKMP 2021).

2.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami w genie *METex14* przeprowadzono w dniu 08.01.2026 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych. Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego (stadium IIIB/IIIC), przerzutowego (stadium IV) lub nawracającego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z aktywującymi mutacjami w genie *METex14* (jeśli były dostępne).

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2025 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2026 roku,
- *National Cancer Institute* (NCI) z 2025 roku,
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2025 roku,
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2025 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2024 roku.

Tab. 26 Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *METex14* wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<u>Wytyczne dot. diagnostyki molekularnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca</u> • Podstawowymi badaniami umożliwiającymi uzyskanie materiału do rozpoznania patomorfologicznego i określenia cech molekularnych raka płuca są bronchoskopia oraz biopsja przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku (IV, A). • Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być kompleksowe i zawierać wyniki badań immunohistochemicznych (o ile wykonane) oraz genetycznych (o ile wykonane). Diagnostyka molekularna w zaawansowanym NDRP powinna uwzględniać zaburzenia odpowiadające przynajmniej zapisom programu lekowego. Należy wykorzystywać metodę umożliwiającą jednoczesowe wykrycie wszystkich istotnych klinicznie zaburzeń (optymalnie NGS) (I, A). • W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami <i>EGFR</i> pierwszej lub drugiej generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności wtórnej mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> (I, A). • Podczas kwalifikowania do leczenia chorych na NDRP w stadium umożliwiającym leczenie chirurgiczne oraz stadium zaawansowanym należy określić ekspresję białka PD-L1 i wykluczyć obecność istotnych klinicznie zaburzeń molekularnych (II, B). <u>Wytyczne dot. leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji), IIIB oraz IIIC</u> • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest radykalna radiochemioterapia lub – w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii – wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60-66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wętki i śródpiersia po stronie guza) (I, A). • U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną radiochemioterapię, a jeśli resekcja jest niemożliwa - wyłączną radiochemioterapię (III, A). • Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania (I, A).

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	- Schematy chemioterapii stosowane w ramach skojarzonej radiochemioterapii powinny zawierać pochodne platyny (I, A). - Nie ma uzasadnienia stosowanie chemioterapii przed lub po zakończeniu radiochemioterapii (I, A). - U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazana jest konsolidująca immunoterapia durwalumabem (I, A). <u>Wytyczne dot. leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV</u> <u>Pierwsza linia leczenia:</u> - U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A). - Chorzy z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią wielolekową z udziałem pochodnej platyny (I, A). - Chorzy z rearanżacją genu <i>ALK</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A). - Chorzy z rearanżacją genu <i>ROS1</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej <i>ROS1</i> (II, A). - Chorzy z rearanżacją genu <i>NTRK</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrekty-nib lub entrekty-nib (II, A). - Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji genu <i>EGFR</i> i rearanżacji genów <i>ALK</i> oraz <i>ROS1</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ można rozważyć w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A). - Chorzy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, bez obecności mutacji genu <i>EGFR</i> i rearanżacji genów <i>ALK</i> oraz <i>ROS1</i> i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab lub durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną) lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatiną, lub chemioterapię jednorolekową (I, A). <u>Druga linia leczenia:</u> - W drugiej linii leczenia można rozważyć: - chemioterapię (docetaksel lub pemetreksed), - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, - inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii, - ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), - inhibitory ALK przy rearanżacji genu <i>ALK</i>, - immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), - sotorasib przy mutacji G12C w genie <i>KRAS</i>, - radioterapię paliatywną lub leczenie objawowe (I, A). - U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B). - W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz immunoterapii lub immunochemioterapii, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B). - U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). - U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć radioterapię paliatywną (I, A). - U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A). <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) III: Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	IV: Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <u>Kategorie rekomendacji:</u> A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B: Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C: Wskazania określone indywidualnie
NCCN 2025	<u>Wytyczne dotyczące diagnostyki molekularnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym lub przerzutowym stadium</u> - Aby zminimalizować zużycie tkanek i potencjalne straty, zaleca się przeprowadzenie szerokiego profilowania molekularnego w ramach badań biomarkerów z wykorzystaniem zwalidowanego testu lub kombinacji ograniczonej liczby testów. - Badanie molekularne w kierunku mutacji <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>KRAS</i>, <i>ROS1</i>, <i>BRAF</i>, <i>NTRK1/2/3</i>, <i>MET</i>ex14, <i>RET</i>, <i>ERBB2 (HER2)</i>, <i>NRG1</i>, <i>HER2</i> (immunohistochemia) i <i>HGFR (MET)</i> jest zalecane u wszystkich pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nieplaskonabłonkowym (tj. gruczolakorakiem i rakiem wielkokomórkowym) niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz rakiem o nieokreślonym typie (ang. <i>not otherwise specific</i>, NOS). - Testowanie oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>; NGS) jest podstawową metodą wykrywania zmian prowadzących do mutacji <i>MET</i>ex14. NGS oparte na badaniu RNA może mieć lepszą detekcję, z kolei badanie immunohistochemiczne nie jest metodą wykrywania mutacji <i>MET</i>ex14. <u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14. MET (METex14)</u> ^{aaa} Jeśli obecna terapia przynosi dobre rezultaty, uzasadnione jest jej kontynuowanie. ^{bbb} Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zaostrzenia choroby u pacjentów, którzy przerwali leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). W przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby należy wznowić leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). ^{www} przy stanie sprawności na poziomie 0-4.

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	Mutacja wykryta przed pierwszą linią terapii systemowej: <u>Pierwsza linia leczenia:</u> • Zaleca się kapmatynib, tepotynib lub kryzotynib. Kapmatynib i tepotynib są klasyfikowane jako leki preferowane, natomiast kryzotynib - jako lek przydatny w pewnych okolicznościach. • Zaleca się terapię systemową. Jeśli po leczeniu terapią systemową nastąpi progresja choroby zaleca się kapmatynib lub tepotynib (opcje preferowane) lub kryzotynib (w pewnych okolicznościach). <u>Druga i kolejne linie leczenia:</u> Opcje terapii drugiej i kolejnych linii zależą od konkretnego wariantu genetycznego, podtypu histologicznego, tego, czy pacjent ma objawy oraz stany sprawności. Jeżeli pacjenci otrzymali i ukończyli leczenie systemowe pierwszej linii (takie jak karboplatyna z paklitaksem), w tym leczenie podtrzymujące, przed otrzymaniem terapii ukierunkowanej na mutacje ale nastąpiła progresja choroby podczas terapii, wówczas zaleca się ponowne wybranie pewnych opcji leczenia uzupełniającego, takich jak docetaksel. • Jeśli po leczeniu terapią systemową nastąpi progresja choroby, zaleca się kapmatynib, tepotynib (opcje preferowane) lub kryzotynib (przydatny w pewnych okolicznościach). • Jeśli po leczeniu kapmatynibem, tepotynibem (opcje preferowane) lub kryzotynibem (przydatnym w pewnych okolicznościach) w pierwszej linii nastąpi progresja choroby zaleca się terapię systemową: ○ <u>W przypadku gruczolakoraka, raka wielkomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie</u> (przy stanie sprawności na poziomie 0-2): ▪ Przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 ORAZ braku delecji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • <u>Opcje preferowane:</u> ○ Karboplatyna/pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), ○ Cisplatyna/pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + cemiplimab-rwlc (kategoria 1), • <u>Inne opcje:</u> ○ Karboplatyna/paklitaksel + atezolizumab + bewacyzumab (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/Karboplatyna + atezolizumab, ○ Ipilimumab + niwolumab, ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/paklitaksel + cemiplimab-rwlc (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/Karboplatyna + durwolumab + tremelimumab-actl (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + durwolumab + tremelimumab-actl (kategoria 1). ▪ Przeciwwskazania do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 LUB z obecnością delecji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • <u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u> ○ Karboplatyna/Paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 1), ○ Karboplatyna/pemetreksed + bewacyzumab, ○ Cisplatyna/pemetreksed + bewacyzumab, ○ Terapia skojarzona z karboplatyną (kategoria 1): paklitaksel związany z albuminą, docetaksel, etopozyd, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed, ○ Terapia skojarzona z cisplatyną (kategoria 1): docetaksel, etopozyd, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed, ○ Docetaksel/gemcytabina, ○ Gemcytabina/winorelbina,

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	○ Paklitaksel związany z albuminą, ○ Docetaksel, ○ Gemcytabina, ○ Paklitaksel, ○ Pemetreksed. ○ <u>W przypadku gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie (przy stanie sprawności na poziomie 3-4):</u> ▪ Najlepsza opieka wspomagająca, ▪ Atezolizumab (przy stanie sprawności na poziomie 3). ○ <u>W przypadku raka płaskonabłonkowego (przy stanie sprawności na poziomie 0-2):</u> ▪ Przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 ORAZ braku delecji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • <u>Opcje preferowane:</u> ○ Karboplatyna/paklitaksel + pembrolizumab (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna + pembrolizumab (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/paklitaksel + cemiplimab-rwcl (kategoria 1), • <u>Inne opcje:</u> ○ Ipilimumab + niwolumab, ○ Karboplatyna/paklitaksel + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1), ○ Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna + durwolumab + tremelimumab-actl (kategoria 1), ○ (Karboplatyna lub cisplatyna)/gemcytabina + durwolumab + tremelimumab-actl (kategoria 1). ▪ Przeciwwskazania do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 LUB z obecnością delecji eksonu 19. EGFR lub mutacji L858R, fuzji genów ALK, RET lub ROS1: • <u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u> ○ Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna (kategoria 1), ○ Karboplatyna/docetaksel (kategoria 1), ○ Karboplatyna/gemcytabina (kategoria 1), ○ Karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1), ○ Karboplatyna/etopozyd, ○ Cisplatyna/docetaksel (kategoria 1), ○ Cisplatyna/etopozyd (kategoria 1), ○ Cisplatyna/gemcytabina (kategoria 1), ○ Cisplatyna/paklitaksel (kategoria 1), ○ Docetaksel/gemcytabina, ○ Gemcytabina/winorelbina, ○ Paklitaksel związany z albuminą, ○ Docetaksel, ○ Gemcytabina, ○ Paklitaksel. ○ <u>W przypadku raka płaskonabłonkowego (przy stanie sprawności na poziomie 3-4):</u> ▪ Najlepsza opieka wspomagająca, ▪ Atezolizumab (przy stanie sprawności na poziomie 3). • Jeśli po terapii systemowej w pierwszej linii oraz leczeniu drugiej linii za pomocą kapmatynibu, tepotynibu lub kryzotynibu nastąpi progresja choroby zaleca się późną terapię systemową: ○ <u>W przypadku gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie (przy stanie sprawności na poziomie 0-2):</u> ▪ <u>Preferowane, przy braku wcześniejszego leczenia immunoterapią:</u> • Niwolumab (kategoria 1), • Pembrolizumab (kategoria 1), • Atezolizumab (kategoria 1),

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	▪ <u>Inne opcje, przy braku wcześniejszej immunoterapii bądź przy obecności immunoterapii:</u> • Docetaksel, • Pemetreksed, • Gemcytabina, • Docetaksel + ramucyrumab, • Paklitaksel związany z albuminą, • Fam-transtuzumab derukstekan-nxki (HER2 IHC 3+), • Tesotuzumab verdotin-tilv (HGFR [MET] ≥50% IHC 3+ oraz mutacje EGFR dzikiego typu), ▪ <u>Preferowany, dla obecnych mutacji EGFR:</u> • Datopotamab derukstekan-dink, ▪ <u>Inne opcje dla delecji eksonu 19. EGFR lub mutacji L85R:</u> • Lazetanib + amiwantamab-vmjw; ○ <u>W przypadku raka płaskonabłonkowego (przy stanie sprawności na poziomie 0-2):</u> ▪ <u>Opcje preferowane, przy braku wcześniejszego leczenia immunoterapią:</u> • Niwolumab (kategoria 1), • Pembrolizumab (kategoria 1), • Atezolizumab (kategoria 1), ▪ <u>Inne opcje, przy braku wcześniejszej immunoterapii bądź przy obecności immunoterapii:</u> • Docetaksel, • Gemcytabina, • Docetaksel + ramucyrumab, • Paklitaksel związany z albuminą, • Fam-trastuzumab derukstekan-nxki (HER2 IHC 3+). ○ <u>W przypadku gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego lub NDRP o nieokreślonym typie, płaskonabłonkowego raka płuca (przy stanie sprawności na poziomie 3-4):</u> ▪ Najlepsza opieka wspomagająca. Mutacja wykryta podczas pierwszej linii terapii systemowej: Pierwsza linia leczenia: • Zaleca się przerwanie aktualnie stosowanej terapii i rozpoczęcie leczenia kapmatynibem lub tepotynibem (opcje preferowane) lub kryzotynibem (w pewnych okolicznościach). Druga linia leczenia: • Jeśli po leczeniu nastąpi progresja choroby, zaleca się rozpoczęcie terapii systemowej. <u>Siła zaleceń i jakość dowodów</u> Kategoria 1: W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. Kategoria 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. Źródło finansowania: brak informacji.
NCI 2025	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nowozdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stopniu IV, nawrotowym i nawracającym</u> • <u>Pierwsza linia leczenia:</u> ○ cytotoksyczna chemioterapia skojarzona z platyną (cisplatyną lub karboplatiną) oraz paklitakselem, gemcytabiną, docetakselem, winorelbina, iryrotekanem, paklitakselem związanym z albuminą lub pemetreksedem, ○ chemioterapia skojarzona z przeciwciałami monoklonalnymi, tj. bewacyzumabem, cetuksymabem, nektumumabem, ○ leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu (dla pacjentów ze stabilną chorobą lub odpowiedzią na leczenie po czterech cyklach chemioterapii skojarzonej na bazie platyny), ○ inhibitory MET, tj. tepotynib lub kapmatynib, ○ inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego z chemioterapią lub bez niej: ▪ pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ▪ pembrolizumab, ▪ cemiplimab-rwlc w skojarzeniu z chemioterapią,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	▪ cemiplimab-rwlc, ▪ tremelimumab, ▪ atezolizumab, ▪ atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ▪ atezolizumab w skojarzeniu z bewazycumabem i chemioterapią, ▪ niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, ○ Ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, нефункциональными guzami neuroendokrynnymi. • <u>Druga i kolejne linie leczenia w przypadku progresji:</u> ○ chemoterapia: ▪ docetaksel, ▪ docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, ▪ datopotamab deruxtekan, ▪ pemetreksed, ○ inhibitory MET, tj. tepotynib lub kapmatynib, ○ immunoterapia: ▪ niwolumab, ▪ pembrolizumab, ▪ atezolizumab, ○ Ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, нефункциональными guzami neuroendokrynnymi. <u>Poziom i siła dowodów:</u> nie przedstawiono. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.
ASCO 2025, 2025a	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IV, z obecną zmianą kierującą leczenie, tj. mutacją METex14.</u> <u>Aktualizacja z 2025 roku dotyczy poprzedniej wersji wytycznych z 2022 roku</u> <u>Pierwsza linia leczenia:</u> • <u>Nieplaskonabtonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca</u> ○ Należy zaproponować kapmatynib lub tepotynib (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna). ○ Jeśli kapmatynib lub tepotinib nie są dostępne, należy zaoferować standardową terapię pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi dot. pacjentów bez zmian kierujących leczenie (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna): ▪ <u>Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$:</u> • pembrolizumab, cemiplimab lub atezolizumab (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem lub cemiplimab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i nab-paklitakselem z bewazycumabem lub bez niego (przy braku przeciwwskazań) (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapia oparta na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), ▪ <u>Ekspresja PD-L1 1%-49%:</u> • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem lub cemiplimab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna),

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	• atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i (nab)-paklitakselem z bewacyzumabem lub bez niego (przy braku przeciwwskazań) (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapia oparta na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • u pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają połączenia podwójnej platyny ± antyPD-(L)1, lekarze mogą zaproponować monoterapię antyPD-1 (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), ▪ <u>Nieznaną lub ujemną ekspresję PD-L1:</u> • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem lub cemiplimab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i (nab)-paklitakselem z bewacyzumabem lub bez (przy braku przeciwwskazań) (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapia oparta na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba). • <u>Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca</u> ○ Należy zaproponować kapmatynib lub tepotynib (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna). ○ Jeśli kapmatynib lub tepotinib nie są dostępne, należy zaoferować standardową terapię pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi dot. pacjentów bez zmian kierujących leczenie (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna): ▪ <u>Ekspresja PD-L1 ≥50%:</u> • pembrolizumab, cemiplimab lub atezolizumab (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (lub nab-paklitakselem) lub cemiplimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapia oparta na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), ▪ <u>Ekspresja PD-L1 1%-49%:</u> • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (lub nab-paklitakselem) lub cemiplimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba),

Organizacja, rok (kraj/re-region)	Rekomendowane interwencje
	• durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapia oparta na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • u pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają połączenia podwójnej platyny ± antyPD-(L)1, lekarze mogą zaproponować monoterapię antyPD-1 (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), ▪ <u>Nieznaną lub ujemną ekspresję PD-L1:</u> • pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (lub nab-paklitakselem) lub cemiplimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapia oparta na platynie (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba). <u>Druga i kolejne linie leczenia:</u> ○ Dla pacjentów, którzy nie otrzymali terapii celowanej w mutację METex14, należy zaproponować kapmatynib lub tepotynib (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna). ○ U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną na mutację METex14 należy oferować standardową terapię zgodnie z wytycznymi dot. pacjentów bez zmian kierujących leczenie (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna): ▪ Pacjenci wcześniej leczeni terapią z użyciem ICI bez chemioterapii: • chemioterapia oparta na związkach platyny (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna), ▪ Pacjenci wcześniej leczeni terapią z użyciem ICI w skojarzeniu z chemioterapią: • docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem lub bez niego, jeśli pacjent otrzymał już chemioterapię opartą na związkach platyny (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna), • pemetreksed lub gemcytabiną, jeśli pacjent otrzymał już chemioterapię opartą na związkach platyny (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba), • trastuzumab deruxtekan, jeśli pacjent ma nad ekspresję HER2, zdefiniowaną jako HER2 IHC 3+ (jakość dowodów: bardzo niska; siła rekomendacji: słaba). <u>Jakość dowodów:</u> Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; Bardzo niska - brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. <u>Siła rekomendacji:</u> Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.
ESMO 2023/2025	<u>Wytyczne dotyczące diagnostyki molekularnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym lub przerzutowym stadium</u> • Należy uzyskać odpowiednią ilość materiału tkankowego do diagnostyki histologicznej i badań molekularnych, aby umożliwić indywidualne decyzje leczenia [IV, A].

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	• Diagnoza patologiczna powinna być przeprowadzana zgodnie z klasyfikacją guzów płuc WHO z 2021 roku [IV, A]. • Specyficzne podtypowanie wszystkich przypadków NDRP jest niezbędne do podejmowania decyzji terapeutycznych i powinno być przeprowadzane tam, gdzie to możliwe. Barwienia IHC powinny być stosowane w celu zmniejszenia częstości NDRP o nieokreślonym typie do <10% przypadków rozpoznanych [IV, A]. • Należy przeprowadzić testy na mutacje pomijające ekson <i>MET</i>, amplifikacje <i>MET</i>, przegrupowania <i>RET</i>, mutacje <i>KRAS G12C</i> oraz mutacje <i>HER2</i> [II, A]. • Jeśli są dostępne, preferowane są platformy multipleksowe (NGS) do badań molekularnych [III, A]. • NGS oparte na RNA jest preferowane do identyfikacji rosnącego zakresu genów fuzji [III, B]. Bez względu na zastosowaną metodę testowania, obowiązkowe jest wdrożenie odpowiednich wewnętrznych środków walidacji i kontroli jakości oraz udział i odpowiednie wykonywanie zewnętrznych schematów zapewnienia jakości dla każdego testu biomarkerów [III, A]. • cfDNA (płynna biopsja) może być używana do badania czynników onkogennych oraz mutacji oporności, jednak wszyscy pacjenci z negatywnym testem cfDNA nadal wymagają biopsji tkanki [II, A]. <u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium, z obecną mutacją METex14.</u> Aktualizacja z 2025 roku dotyczy poprzedniej wersji wytycznych z 2023 roku • Zaleca się kapmatynib (zatwierdzony przez FDA oraz przez EMA w drugiej linii leczenia) i tepotynib w pierwszej [III, A] i drugiej linii leczenia [III, A]: ◦ Kapmatynib w pierwszej linii leczenia (zalecany przez FDA ale nie przez EMA; ESMO-MCBS v2.0: wynik 3), ◦ Kapmatynib w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią opartą na inhibitorach punktów kontrolnych układu odpornościowego lub bez nich (ESMO-MCBS v2.0: wynik 3), ◦ Tepotynib w pierwszej linii leczenia lub w drugiej po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią opartą na inhibitorach punktów kontrolnych układu odpornościowego lub bez nich (ESMO-MCBS v2.0: wynik 3). • Jeśli w pierwszej linii nie jest dostępny MET TKI, zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii [IV, B]. <u>Poziom i siła dowodów:</u> nie przedstawiono. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.
NICE 2019/2024	<u>Wytyczne z 2024 roku stanowią aktualizację wydanych w 2019 roku wytycznych dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworach płuc</u> <u>Leczenie płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14</u> • <u>z PD-L1 poniżej 50%:</u> ◦ <u>Pierwsza linia leczenia:</u> ▪ chemioterapia oparta na związkach platyny, ▪ pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu, ▪ tepotynib, ◦ <u>Druga i kolejne linie leczenia:</u> ▪ w przypadku osób, które były leczone chemioterapią opartą na związkach platyny i nastąpiła progresja choroby: • tepotynib, • pembrolizumab (jeśli PD-L1 powyżej 1%), • atezolizumab (dowolny PD-L1), • niwolumab (dowolny PD-L1), • docetaksel, ▪ w przypadku osób, które były leczone pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu i nastąpiła progresja: • docetaksel,

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	• tepotynib, ▪ w przypadku osób, które były leczone tepotynibem (i uzupełniającą chemioterapią opartą na platynie) i nastąpiła progresja: • pembrolizumab (jeśli PD-L1 powyżej 1%), • atezolizumab (dowolny PD-L1), • niwolumab (dowolny PD-L1), • docetaksel. • <u>z PD-L1 powyżej 50%:</u> ○ <u>Pierwsza linia leczenia:</u> ▪ pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu (tylko w przypadku konieczności pilnej interwencji), ▪ pembrolizumab, ▪ atezolizumab, ▪ tepotynib, ○ <u>Druga i kolejne linie leczenia:</u> ▪ w przypadku osób, które były leczone pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu i nastąpiła progresja: • docetaksel, • tepotynib, ▪ w przypadku osób, które były leczone pembrolizumabem lub atezolizumabem i nastąpiła progresja: • chemioterapia oparta na związkach platyny, • tepotynib, • docetaksel, ▪ w przypadku osób, które były leczone tepotynibem (i uzupełniającą chemioterapią opartą na platynie) i nastąpiła progresja: • docetaksel, • pembrolizumab (jeśli PD-L1 powyżej 1%), • atezolizumab (dowolny PD-L1), • niwolumab (dowolny PD-L1). <u>Leczenie niepłatkonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14</u> • <u>z PD-L1 poniżej 50%:</u> ○ <u>Pierwsza linia leczenia:</u> ▪ chemioterapia oparta na związkach platyny, ▪ pemetrekse w skojarzeniu z cisplatyną, ▪ pemetrekse w skojarzeniu z karboplatyną, ▪ atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem, ▪ pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, ▪ tepotynib, ○ <u>Druga i kolejne linie leczenia:</u> ▪ w przypadku osób, które były leczone chemioterapią opartą na związkach platyny, pemetrekse w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną (i w pemetrekse w ramach leczenia podtrzymującego) i nastąpiła progresja choroby: • pembrolizumab (jeśli PD-L1 powyżej 1%), • atezolizumab (dowolny PD-L1), • niwolumab (dowolny PD-L1), • docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, • docetaksel, • tepotynib, ▪ w przypadku osób, które były leczone atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i nastąpiła progresja: • docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, • docetaksel, • tepotynib, ▪ w przypadku osób, które były leczone tepotynibem i nastąpiła progresja:

Organizacja, rok (kraj/re-gion)	Rekomendowane interwencje
	• atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem, • chemioterapia oparta na związkach platyny, • pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną, • pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną, • docetaksel, • docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, • pembrolizumab (jeśli PD-L1 powyżej 1%), • atezolizumab (dowolny PD-L1), • niwolumab (dowolny PD-L1). • <u>z PD-L1 powyżej 50%:</u> ○ <u>Pierwsza linia leczenia:</u> ▪ pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i pemetreksedzie, ▪ pembrolizumab, ▪ atezolizumab, ▪ tepotynib, ○ <u>Druga i kolejne linie leczenia:</u> ▪ w przypadku osób, które były leczone pembrolizumabem lub atezolizumabem i nastąpiła progresja: • chemioterapia oparta na związkach platyny, • pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną, • pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną, • docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, • docetaksel, • tepotynib, ▪ w przypadku osób, które były leczone pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i pemetreksedzie i nastąpiła progresja: • docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, • docetaksel, • tepotynib, ▪ w przypadku osób, które były leczone tepotynibem i nastąpiła progresja: • atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem, • chemioterapia oparta na związkach platyny, • pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną, • pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną, • docetaksel, • docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, • pembrolizumab (jeśli PD-L1 powyżej 1%), • atezolizumab (dowolny PD-L1), • niwolumab (dowolny PD-L1). Poziom i siła dowodów: nie przedstawiono. Konflikt interesów: brak informacji. Źródło finansowania: brak informacji.

HER2 - ludzki receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); IHC - badania immunohistochemiczne; ICI - inhibitor punktu kontrolnego reakcji immunologicznej (ang. *immune checkpoint inhibitor*); WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*); NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; NOS - o nieokreślonym typie (ang. *not otherwise specific*); NGS - sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*).

Interwencja wnioskowana, tepotynib (Tepmetko®) jest wskazany w leczeniu drugiej i kolejnych liniach zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14. Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku nie uwzględniają sposobu postępowania u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14, jednak wskazują na dynamicznie rozwijający się obszar terapii ukierunkowanych molekularnie.

Leki celowane wobec mutacji genów takich jak *RET*, *MET*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK* i *KRAS* są oceniane w badaniach klinicznych - część z nich uzyskała rejestrację, jednak nie wszystkie są w Polsce refundowane. Wytyczne wskazują, że wybór leczenia u pacjentów z NDRP powinien opierać się na charakterystyce klinicznej, patomorfologicznej oraz molekularnej nowotworu (I, A). U pacjentów w IV stopniu zaawansowania, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, w pierwszej linii leczenia rozważyć można chemioterapię, immunochemioterapię lub immunoterapię, radioterapię paliatywną, leczenie objawowe a u chorych z aktywującymi zaburzeniami molekularnymi - leczenie ukierunkowane molekularnie. W ramach drugiej linii leczenia, zależącej w dużej mierze od efektów wcześniejszego leczenia systemowego, zaleca się:

- zastosowanie chemioterapii u wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* i z odpowiedzią na wcześniejszą chemioterapię trwającą co najmniej 3 miesiące: docetaksel (w raku płaskonabłonkowym) lub pemetreksed (w raku gruczołowym),
- leczenie ukierunkowane molekularnie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii: ozymertynib, kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem,
- immunoterapię: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab,
- radioterapię paliatywną,
- leczenie objawowe (PTOK 2025).

Wszystkie ze zidentyfikowanych międzynarodowych wytycznych w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją *METex14* zalecają tepotynib, będący interwencją wnioskowaną, lub kapmatynib.

Wytyczne NCCN z 2026 roku w drugiej i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, jeśli po leczeniu terapią systemową nastąpi progresja choroby, zalecają tepotynib lub kapmatynib jako opcje preferowane lub kryzotynib - w pewnych okolicznościach. Jeśli po terapii systemowej w pierwszej linii oraz leczeniu kapmatynibem, tepotynibem lub kryzotynibem w drugiej linii nastąpi progresja choroby zaleca się późną terapię systemową. Jeśli mutacja *METex14* zostanie wykryta podczas stosowania pierwszej linii terapii systemowej, wytyczne zalecają przerwanie stosowanej terapii i rozpoczęcie leczenia tepotynibem, kapmatynibem lub kryzotynibem (NCCN 2026).

W wytycznych NCI z 2025 roku w przypadku pacjentów z nowozdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania i obecną mutacją w genie *MET* w drugiej linii leczenia zaleca się tepotynib lub kapmatynib, chemioterapię (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, datopotamab deruxtekan, pemetreksed), immunoterapię (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) lub ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, niefunkcjonalnymi guzami neuroendokrynnymi (NCI 2025).

Wytyczne ASCO z 2025 roku dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IV, z obecną zmianą kierującą leczenie, tj. mutacją *METex14*, którzy nie otrzymali wcześniej terapii celowanej na tę mutację w drugiej linii leczenia zalecają tepotynib lub kapmatynib. U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną należy zaoferować standardową

terapię zgodnie z wytycznymi dot. pacjentów bez zmian kierujących leczenie, tj. u pacjentów wcześniej leczonych immunoterapią zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych immunochemioterapią - docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem lub bez niego, pemetreksed lub gemcytabinę (jeśli pacjent otrzymał wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny) lub trasuzumab deruxtekan (jeśli pacjent ma nadekspresję HER2) (ASCO 2025, 2025a).

U pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium, z obecną mutacją METex14, wytyczne ESMO z 2025 roku zalecają leczenie kapmatynibem w pierwszej (zalecany przez FDA ale nie przez EMA; ESMO-MCBS v2.0: wynik 3) i w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej (ESMO-MCBS v2.0: wynik 3) lub tepotynib w pierwszej lub w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej (ESMO-MCBS v2.0: wynik 3). Jeśli w pierwszej linii nie był dostępny doustny inhibitor kinazy tyrozynowej receptora MET, zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii (ESMO 2025).

Leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14, zgodnie z wytycznymi NICE z 2024 roku, jest zależne od histologii nowotworu oraz poziomu PD-L1. Wytyczne rekomendują tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia, zarówno dla pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP niezależnie od poziomu PD-L1. W przypadku płaskonabłonkowego NDRP u pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu oprócz tepotynibu zaleca się docetaksel, u pacjentów nieleczonych wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny (tylko u pacjentów z PD-L1 poniżej 50%) - pembrolizumab (PD-L1 powyżej 1%), atezolizumab lub niwolumab (dowolny poziom PD-L1) i docetaksel a u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem lub atezolizumabem (tylko u pacjentów z PD-L1 powyżej 50%) - chemioterapię opartą na związkach platyny lub docetaksel. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 poniżej 50%, w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny lub pemetreksedem w skojarzeniu z platyną oprócz tepotynibu zaleca się pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii a u pacjentów leczonych wcześniej atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 powyżej 50%, w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem lub atezolizumabem oprócz tepotynibu zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii, natomiast u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i pemetreksedzie - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub w monoterapii (NICE 2024).

2.11 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Proponowane kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami pomijającymi *METex14* do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej tepotynib w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny) obejmują:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca,
2. obecność mutacji prowadzącej do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu,
3. progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny,
4. wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK*,
5. obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych,
6. stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia),
7. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym,
8. wiek powyżej 18 roku życia,
9. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG,
10. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących,
11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL),
12. czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL,
13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania tepotynibu określonych w ChPL,
14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych stosowanym leczeniem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - tepotynib (Tepmetko®)

Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), 3 lutego 2021 roku przyspieszyła zatwierdzenie tepotynibu (Tepmetko®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC), z obecną mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego. To wskazanie zostało zatwierdzone w trybie przyspieszonym na podstawie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), wykazanej w badaniu o akronimie VISION (NCT02864992). Początkowo to nierandomizowane, otwarte, wielokohortowe badanie obejmowało 152 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną mutacją *METex14* (FDA 2021). 15 lutego 2024 roku FDA udzieliła tradycyjnej zgody na dopuszczenie tepotynibu do obrotu, która opierała się na włączeniu do badania 161 nowych pacjentów oraz dodatkowych 28. miesiącach czasu obserwacji w celu oceny DOR (FDA 2024).

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu tepotynibu w monoterapii do obrotu w całej Unii Europejskiej została wydana 16.02.2022 roku (EMA 2022).

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tepotynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Tepmetko). W poniższej tabeli podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 27 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia II i kolejnych linii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* - tepotynib (ChPL Tepmetko).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, numer GTIN	Tepmetko®, tabletki powlekane, 225 mg, 60 tabl. Każda tabletki powlekana zawiera 225 mg tepotynibu (w postaci chlorowodoru uwodnionego) i 4,4 mg laktozy jednowodnej. GTIN: 04065267923918.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: L01EX21.
Substancja czynna	Tepotynib
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Tepmetko® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (<i>METex14</i>) genu czynnika przejścia mezenchymalnonabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. W przypadku pominięcia dawki dobowej, można ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej tego samego dnia, chyba że następna dawka ma być przyjęta w ciągu 8 godzin.
Droga podania	Doustnie

Mechanizm działania	Tepotynib jest odwracalnym kompetycyjnym dla adenosynotrifosforanu (ang. <i>adenosine triphosphate</i> , ATP) typu I drobnocząsteczkowym inhibitorem MET. Tepotynib w sposób zależny od dawki blokował fosforylację MET i zależne od MET kaskady sygnałów, takie jak szlaki kinazy fosfatydyloinozytolowej 3/kinazy białkowej B (PI3K/Akt) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK). Tepotynib wykazywał wyraźną aktywność przeciwnowotworową w guzach z onkogeną aktywacją MET, takich jak mutacje pomijające METex14.
----------------------------	--

3.1.1 Status refundacyjny wnioskowanej interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 28 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 16.02.2022 FDA: 03.02.2021 (przyspieszone zatwierdzenie), 15.02.2024 (tradycyjne zatwierdzenie)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tepmetko® w monoterapii jest wskazany do: leczenia pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (<i>ME- Tex14</i>) genu czynnika przejścia mezenchymalne-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Obecnie nie istnieją specyficzne opcje leczenia dla pacjentów z zaawansowanym NDRP, z obecną mutacją <i>METex14</i> . Chociaż główne badanie nie porównywało Tepmetko® z innym leczeniem nowotworowym, wykazało, że lek ten był skuteczny u pacjentów, u których nowotwór postępował po kilku różnych terapiach. Ogólnie rzecz biorąc, skutki uboczne Tepmetko® uważano za możliwe do opanowania. Europejska Agencja Leków zdecydowała więc, że korzyści Tepmetko® są większe niż ryzyko i może być on zatwierdzony do stosowania w Unii Europejskiej. W podsumowaniu charakterystyki produktu oraz ulotce opakowania zawarto zalecenia i środki ostrożności, których powinni przestrzegać pracownicy służby zdrowia i pacjenci w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania Tepmetko®. Dane dotyczące stosowania Tepmetko® są stale monitorowane. Podejrzenia skutków ubocznych zgłaszanych po Tepmetko® są starannie oceniane, a wszelkie niezbędne działania podejmowane w celu ochrony pacjentów.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia

3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu Tepmetko®, należy potwierdzić występowanie mutacji pomijających *ME-
Tex14* za pomocą zatwierdzonej metody testowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 450 mg tepotynibu (2 tabletki) przyjmowane raz na dobę. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. W przypadku pominięcia dawki dobowej, można ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej tego samego dnia, chyba że następna dawka ma być przyjęta w ciągu 8 godzin.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zalecany poziom zmniejszenia dawki w przypadku działań niepożądanych to 225 mg (1 tabletka) na dobę. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29 Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Tepmetko® (ChPL Tepmetko®).

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja dawki
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD)	Jakiegokolwiek stopnia	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® w przypadku podejrzenia ILD. Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® w przypadku potwierdzenia ILD.
Zwiększona aktywność ALT i (lub) AST bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej	Aktywność ALT i (lub) AST większa niż 5-krotność do 20-krotności GGN	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® do czasu powrotu do wartości początkowych aktywności ALT/AST. W przypadku powrotu do wartości początkowych w ciągu 7 dni należy wznowić stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® w tej samej dawce; w innym przypadku wznowić stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® w mniejszej dawce.
	Aktywność ALT i (lub) AST większa niż 20-krotność GGN	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko®.
Zwiększona aktywność ALT i (lub) AST ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej przy braku cholestazy lub hemolizy	Aktywność ALT i (lub) AST większa niż 3-krotność GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej większym niż 2-krotność GGN	Trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko®.
Inne działania niepożądane	Stopnia 3. lub większego	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Tepmetko® do 225 mg do czasu powrotu działania niepożądanego do ≤2. stopnia. Można również rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Tepmetko® na nie więcej niż 21 dni.

ILD - śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); GGN - górna granica normy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Nie badano farmakokinetyki ani bezpieczeństwa stosowania tepotynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tepmetko® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Oceny czynności nerek, które opierają się na stężeniu kreatyniny w surowicy (klirens

kreatyniny lub szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego) należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki ani bezpieczeństwa stosowania tepotynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tepmetko® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tepotynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tepmetko® jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę (tabletki) należy przyjmować z posiłkiem i połykać w całości w celu zapewnienia podania pełnej dawki. Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć, tabletki można rozpuścić w 30 ml niegazowanej wody. Nie należy używać ani dodawać żadnych innych płynów. Tabletki należy wrzucić do szklanki z wodą, bez kruszenia ich, i mieszać, aż tabletki rozpadną się na małe kawałki, co może potrwać kilka minut (tabletki nie rozpuści się całkowicie). Zawiesinę należy wypić w ciągu 1 godziny. Przepłukać szklankę dodatkowymi 30 ml wody, aby upewnić się, że w szklance nie pozostały żadne pozostałości, i natychmiast wypić.

Jeśli wymagane jest podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (w rozmiarze co najmniej 8 Fr), tabletki należy rozpuścić w 30 ml niegazowanej wody w sposób opisany powyżej. 30 ml płynu należy podać w ciągu godziny, zgodnie z instrukcjami producenta zgłębnika nosowo-żołądkowego. Natychmiast przepłukać dwukrotnie, używając po 30 ml wody, aby upewnić się, że w szklance lub strzykawce nie pozostały żadne pozostałości produktu leczniczego oraz że podano całą dawkę.

3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, laktoza jednowodna, makrogol, triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171).

3.1.4 Przedawkowanie

Tepotynib badano w dawkach do 1 261 mg, ale doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka terapeutyczna jest ograniczone. Oczekuje się, że objawy przedawkowania będą w zakresie znanych działań niepożądanych. Nie ma swoistego antidotum dla produktu leczniczego Tepmetko®. Leczenie przedawkowania jest ukierunkowane na objawy.

3.1.5 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu (N=313) są: obrzęk (81,5% pacjentów), głównie obrzęk obwodowy (72,5%), hipoalbuminemia (32,9%), nudności (31,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny (29,1%) i biegunka (28,8%).

Najczęstszymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (3,2%), obrzęk uogólniony (1,9%) i ILD (1,0%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia, wynosi 24,9%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego przerwania leczenia u $\geq 1\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (5,4%), obrzęk (1,3%), obrzęk narządów płciowych (1,0%) i ILD (1,0%).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia, wynosi 52,7%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do tymczasowego przerwania leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (19,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (5,8%), obrzęk uogólniony (4,8%), obrzęk (3,8%), zwiększenie aktywności ALT (2,9%), nudności (3,2%) i zwiększenie aktywności amylazy (1,6%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki, wynosi 36,1%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki u $\geq 2\%$ pacjentów są: obrzęk obwodowy (15,7%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,9%), obrzęk uogólniony (3,2%) i obrzęk (2,6%).

Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w poniższej tabeli odzwierciedlają ekspozycję na tepotynib u 506 pacjentów z różnymi guzami litymi, włączonych do pięciu otwartych badań, w których pacjenci otrzymywali tepotynib w monoterapii w dawce 450 mg raz na dobę. Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania działań niepożądanych ze wszystkich przyczyn, zidentyfikowanych u 313 pacjentów z ekspozycją na tepotynib w zalecanej dawce w docelowym wskazaniu, natomiast częstości występowania zmian w wynikach badań laboratoryjnych są oparte na pogorszeniu wyniku od wartości wyjściowej o co najmniej 1 stopień i zmianę do ≥ 3 stopnia. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres 0 do 72).

Przedstawione częstości występowania niekoniecznie muszą być spowodowane samym tepotynibem, ale może na nie wpływać choroba podstawowa lub inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze.

Ciężkość działań niepożądanych oceniano na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), definiujących stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu i stopień 5 = zgon. Następujące definicje mają zastosowanie do terminologii dotyczącej częstości występowania stosowanej w dalszej części: bardzo często (u $\geq 1/10$); często (u $\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często (u $\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko (u $\geq 1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko (u $<1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 30 Działania niepożądane u pacjentów z NDRP z mutacjami pomijającymi METex14, zgłaszane w badaniu klinicznym VISION (ChPL Tepmetko).

Klasyfikacja układów i narządów	Tepmetko, N=313		
	Kategoria częstości występowania	jakikolwiek stopień nasilenia, %	O 3. stopniu nasilenia lub większym, %
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie stężenia albumin ^a	Bardzo często	78,6%	8,9%
Zaburzenia serca			
Wydłużenie odstępu QT	Często	2,6%	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Śródmiąższowa choroba płuc ^{b c}	Często	2,6%	0,3%
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Bardzo często	31,0%	1,3%
Biegunka	Bardzo często	28,8%	0,6%
Zwiększenie aktywności amylazy ^a	Bardzo często	24,0%	5,1%
Zwiększenie aktywności lipazy ^a	Bardzo często	20,4%	5,1%
Wymioty	Bardzo często	14,4%	1,0%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP)	Bardzo często	50,8%	1,6%
Zwiększenie aktywności ALT ^a	Bardzo często	48,9%	4,8%
Zwiększenie aktywności ASP ^a	Bardzo często	39,3%	3,5%
Badania nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny ^a	Bardzo często	58,8%	1,0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęk ^d	Bardzo często	81,5%	15,7%

^a przedstawia częstość występowania wyników badań laboratoryjnych, a nie zgłoszonych zdarzeń niepożądanych; ^b ILD według oceny zintegrowanej; ^c obejmuje terminy: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa; ^d obejmuje terminy: obrzęk obwodowy, obrzęk, obrzęk uogólniony, obrzęk narządów płciowych, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk obwodowy, obrzęk moszny.

3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego Tepmetko® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu

medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.7 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

3.1.8 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu mutacji pomijających METex14

Wykrywając występowanie mutacji prowadzących do pominięcia eksonu 14 MET (*METex14*) na podstawie badania próbki tkanki lub próbki osocza, konieczny jest wybór dobrze zatwierdzonego i rzetelnego testu, aby uniknąć fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników.

Śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie płuc

U pacjentów, którzy otrzymywali tepotynib w monoterapii w zalecanej dawce, zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD, w tym zapalenia płuc, które mogą zakończyć się zgonem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących na reakcje podobne do ILD. Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® i należy niezwłocznie zbadać pacjentów w celu ustalenia alternatywnego rozpoznania lub swoistej etiologii śródmiąższowej choroby płuc. Należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Tepmetko® w przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc oraz poddać pacjenta odpowiedniemu leczeniu.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

U pacjentów, którzy otrzymywali tepotynib w monoterapii w zalecanej dawce, zgłaszano zwiększenie aktywności ALT i/lub AST. Aktywność enzymów (ALT i AST) oraz stężenie bilirubiny należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tepmetko® i następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia zwiększenia stopnia 3. lub większego (aktywność ALT i/lub AST większa niż 5-krotność GGN) zaleca się dostosowanie dawki lub zaprzestanie stosowania.

Wydłużenie odstępu QTc

U niewielkiej liczby pacjentów zgłaszano wydłużenie odstępu QTc. U pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc, w tym u pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami równowagi elektrolitowej lub przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze,

o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, zaleca się monitorowanie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. EKG, stężenie elektrolitów).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Tepotynib może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobietom w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tepmetko® u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonywanie testów ciążowych. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni mający partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Tepmetko® i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Interpretacja badań laboratoryjnych

Badania *in vitro* wskazują, że tepotynib lub jego główny metabolit hamują białka transportujące w kanalikach nerkowych transportery kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 2 oraz transportery wielolekowe i ekstruzji toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i 2. Kreatynina jest substratem tych transporterów, a obserwowane zwiększenie stężenia kreatyniny może być wynikiem hamowania aktywnego wydzielania kanalikowego, a nie uszkodzenia nerek. Oceny czynności nerek, które opierają się na stężeniu kreatyniny w surowicy (klirens kreatyniny lub szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego) należy interpretować z zachowaniem ostrożności, biorąc pod uwagę to działanie. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny podczas leczenia zaleca się przeprowadzenie dalszej oceny czynności nerek, aby wykluczyć zaburzenia czynności nerek.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy Tepmetko® zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., produkt leczniczy Tepmetko® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ).

3.2.2 Status refundacyjny w Europie

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja otwarta (na indywidualną zgodę dla każdego pacjenta); 100% (przy wydanej zgodzie)	NIE
Belgia	TAK	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja szpitalna; 100%	TAK
Chorwacja	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja szpitalna; 100%	TAK
Cypr	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	TAK	TAK	Rozszerzone względem ChPL (1+2L)	Refundacja szpitalna; 100%	TAK
Dania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja otwarta; 4,5 € dopłaty za zakup	TAK
Francja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja szpitalna; 100%	TAK
Holandia	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja otwarta; 100%	TAK
Irlandia	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja otwarta; 100%	TAK
Islandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL kraju, z którego produkt jest za-	Cena oraz warunki zależą od kraju, z którego produkt jest	TAK

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			mawiany (za- wyczaj Szwaj- caria - 1+2L; je- śli kraj z reje- stracją EMA - 2L)	sprowadzany - zwykle jest to Szwajcaria; Liechtenstein jest krajem niepodlegają- cym konkretnej jurysdykcji w zakresie opieki zdrowotnej; współpłaćność 10% lub więcej	
Litwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja szpitalna; 100%	NIE
Łotwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	NIE	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja szpitalna i otwarta; 100% w kanale szpi- talnym, max 10 € w kanale otwartym	NIE
Norwegia	TAK	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	TAK	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	TAK	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	NIE	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	NIE	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL - rejestracja poza EMA (1+2L)	Refundacja szpitalna i otwarta; współ- płaćność 10% do 700 CHF/rok, dotyczy to wszystkich usług medycz- nych i leków na receptę	TAK
Szwecja	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja otwarta; max	TAK

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
				kwota współpłaty rocznie: 7241 SEK	
Węgry	NIE	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	TAK	TAK	Zgodnie z ChPL (2L)	Refundacja szpitalna; 100%	TAK

3.2.3 Warunki refundacji interwencji wnioskowanej

Wnioskuje się o dostępność tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14 i progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Tepmetko® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 31 Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Tepmetko®, tabletki powlekane, 225 mg, 60 szt., 32000 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tab. 32 Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt leczniczy Tepmetko® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalnonabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.
Proponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, 2. obecność mutacji prowadzącej do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu,

	3. progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, 4. wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i>, 5. obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych, 6. stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), 7. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, 8. wiek powyżej 18 roku życia, 9. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, 10. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących, 11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL, 12. czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL, 13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania tepotynibu określonych w ChPL, 14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych stosowanym leczeniem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
--	--

3.2.4 Uzasadnienie grupy limitowej dla interwencji wnioskowanej

Wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)” o stosowanie tepotynibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego i z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
 - 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Mając na uwadze wnioskowaną kategorię dostępności tj. program lekowy oraz udowodnioną skuteczność Tepmetko® w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, spełniony jest warunek określony w art. 14 pkt 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego Tepmetko® (tepotynib) w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Tepotynib nie jest obecnie refundowany w ramach żadnej grupy limitowej. W związku z powyższym konieczne będzie stworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej tepotynibu w analizowanym wskazaniu.

3.2.5 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Tepotynib (Tepmetko®) nie był do tej pory oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. W marcu 2023 roku został umieszczony na Wykazie Technologii Lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. W tym samym wykazie i w tożsamym wskazaniu został umieszczony kapmatynib (Tabrecta®).

Kapmatynib (Tabrecta®) został oceniony w 2020 roku we wskazaniu nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, wydały negatywne rekomendacje z uwagi na fakt, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wspomnianej technologii.

Tab. 33 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii kapmatynibem (Tabrecta®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 roku	We wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib), tabletki w dawce 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Uzasadnienie stanowiska: Lek zapowiada się obiecująco po badaniu klinicznym II fazy (39,1-72 % odpowiedzi klinicznych), jednak ze względu na wysoki odsetek zdarzeń niepożądanych oraz duży koszt terapii, wynoszący prawie 1 milion złotych na jednego pacjenta w perspektywie rocznej, Rada uważa finansowanie za niezasadne. Lek może być alternatywą terapeutyczną, zalecaną przez NCCN w przedmiotowej mutacji i dopuszczony do stosowania klinicznego w Stanach Zjednoczonych. W Polsce dostępny jest kryzotynib, tańszy prawie o 50%, który rekomendowany jest w podobnych przypadkach.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki w dawce 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe, będące badaniami I i II fazy, bez grupy kontrolnej, nie dają możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. W ramach przeglądu systematycznego literatury nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną, tym samym brak jest możliwości porównania z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Dodatkowo, wiarygodność przedstawionych wyników obniża forma ich publikacji w formie abstraktów konferencyjnych. Ponadto, należy zaznaczyć, że nie odnaleziono dowodów naukowych z najwyższych poziomów wiarygodności dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapmatynibu. [...] Tym samym, mając na uwadze brak wystarczających danych pozwalających ocenić efektywność i bezpieczeństwo leku, profil działań niepożądanych, wysokie koszty leku oraz dostępność na terenie kraju tańszych opcji terapeutycznych, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia.

3.2.6 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tepotynibu w II i kolejnych liniach leczenia pacjentów chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14*. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
- Walia - <http://www.awttc.nhs.wales>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.govt.nz>;
- Kanada - <http://www.cda-amc.ca>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/>.

Tepotynib w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją *METex14* był oceniany przez zagranicznie agencje HTA i instytucje działające w ochronie zdrowia, jednak analiza rekomendacji pokazuje niejednolite podejście do refundacji. Wskazanie wnioskowane dotyczy pacjentów leczonych tepotynibem II i kolejnych liniach leczenia, po progresji choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA w II i kolejnych liniach leczenia są ostrożne lub negatywne. Agencja G-BA w Niemczech nie wykazała dodatkowej korzyści klinicznej tepotynibu w porównaniu z dostępnymi standardami leczenia po monoterapii przeciwciałami PD-1/PD-L1 jako terapia pierwszego rzutu, po chemioterapii opartej na platynie jako terapia pierwszego rzutu, ani po kombinacji immunoterapii i chemioterapii jako terapia pierwszego rzutu, co przełożyło się na brak pozytywnej oceny w kontekście refundacyjnym. Z kolei NCPE w Irlandii początkowo nie rekomendowała finansowania tepotynibu ze względu na brak efektywności kosztowej, jednak ostatecznie dopuściła jego refundację po skutecznych poufnych negocjacjach cenowych, co podkreśla, że w tej linii leczenia czynniki ekonomiczne miały kluczowe znaczenie dla decyzji pozytywnej, przy utrzymujących się ograniczeniach dowodów klinicznych.

W ocenach bez jednoznacznego rozróżnienia linii leczenia widoczna jest większa akceptacja warunkowego finansowania tepotynibu, mimo istotnej niepewności klinicznej. Agencja SMC w Szkocji, NICE w Wielkiej Brytanii oraz PBAC/PBS w Australii dopuściły refundację tepotynibu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14*, zazwyczaj w ramach programów dostępu pacjentów lub przy zastosowaniu poufnych rabatów cenowych. Jednocześnie CADTH w Kanadzie zajęła stanowisko negatywne, wskazując, że dostępne dane

obarczone dużą niepewnością - głównie z jednoramiennego badania klinicznego VISION - nie pozwalają na wiarygodne określenie przewagi klinicznej nad standardowym leczeniem. Podsumowując, w tej kategorii decyzje refundacyjne częściej odzwierciedlają niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną oraz gotowość do akceptacji ryzyka decyzyjnego, pod warunkiem ograniczenia wpływu na budżet publiczny.

Tab. 34 Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dotyczące tepotynibu w leczeniu pacjentów chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *METex14* (produkt leczniczy Tepmetko®).

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
II i kolejne linie leczenia		
NCPE, 2023, Irlandia	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), wykazującymi zmiany prowadzące do pominięcia eksonu 14. genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (METex14), którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie.	Agencja po ocenie w listopadzie 2023 roku zalecała, aby tepotynib nie był brany pod uwagę do zwrotu kosztów, chyba że można poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Jednak podczas poufnych negocjacji cenowych przeprowadzonych w sierpniu 2024 roku, HSE zatwierdziło zwrot kosztów.
G-Ba, 2022, Niemcy	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), wykazującymi zmiany prowadzące do pominięcia eksonu 14. genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (METex14), którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na platynie.	Agencja G-BA uznała, że tepotynib nie wykazał dodatkowych korzyści klinicznych (ang. <i>no additional benefit proved</i>) w określonych populacjach pacjentów: • po monoterapii przeciwciałami PD-1/PD-L1 jako terapia pierwszego rzutu, • po chemioterapii opartej na platynie jako terapia pierwszego rzutu, • po kombinacji immunoterapii i chemioterapii jako terapia pierwszego rzutu tym samym nie przyznała pozytywnej oceny korzyści tepotynibowi w tych subgroupach pacjentów w kontekście niemieckiego systemu refundacyjnego.
Bez wyszczególnienia linii leczenia		
SMC, 2023, Szkocja	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego.	Agencja akceptuje tepotynib do stosowania w NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z mutacjami METex14. W jednoramiennym badaniu fazy II u dorosłych z zaawansowanym NDRP i mutacjami METex14, tepotynib wykazywał obiektywny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 51%. Zalecenia te mają zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego NHS Scotland <i>Patient Access Scheme</i> (PAS), który zapewnia efektywność kosztową, na której opierała się decyzja, lub PAS/ceny katalogowej równoważnej lub niższej.
CADTH, 2022, Kanada	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z mutacjami prowa-	Agencja nie rekomenduje aby tepotynib był refundowany w ramach publicznych planów leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z obecną mutacją METex14. Decyzje argumentuje:

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	dzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego.	- dostępne dane kliniczne (z badania VISION) nie były wystarczająco silne aby wykazać, czy leczenie tepotynibem przynosi korzyści pacjentom. Aktualne dane były nieporównawcze i obarczone dużą niepewnością - brakowało badań z grupą porównawczą, co uniemożliwiało wiarygodne określenie korzyści klinicznej w porównaniu ze standardowymi terapiami, - nie można było wykazać, że tepotynib daje rzeczywistą przewagę nad chemioterapią, immunoterapią lub ich kombinacją, - pacjenci stwierdzili potrzebę leczenia, które zatrzymałoby i spowolniło postęp choroby, wydłużyło życie, sprzyjało niezależności, łagodziło objawy i poprawiało jakość życia oraz miało minimalne skutki uboczne. Dla Agencji nie jest jasne, czy tepotynib spełnia te potrzeby.
NICE, 2022, Wielka Brytania	W leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z modyfikacjami genu <i>MET</i>	Agencja zaleca tepotynib w ramach zezwolenia na sprzedaż jako opcję leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną mutacją <i>METex14</i> u dorosłych tylko pod warunkiem, że firma dostarczy tepotynib zgodnie z ustaleniem komercyjnym.
PBS, 2022, Australia	W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14. (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego.	PBAC (komitet doradczy PBS) ocenił tepotynib (Tepmetko®) i wpisał na listę PBS jako lek stosowany przy zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) z mutacją <i>METex14</i> – oznaczony kodem PBS i dostępny z refundacją (wymaga tzw. wpisu do <i>General Schedule Authority Required</i> - STREAMLINE)

3.2.7 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie we wnioskowanym wskazaniu do leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny, nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce żadna substancja czynna.

Obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. oraz w ramach katalogi chemioterapii dla raka płuca. W ramach programu lekowego finansowane są:

- inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR:
 - afatinib (Giotrif®),
 - ozymertynib (Tagrisso®),

- inhibitory ALK/ROS1:
 - kryzotynib (Xalkori®),
 - entrektynib (Rozlytrek®),
 - alektynib (Alecensa®),
 - brygatynib (Alunbrig®),
 - lorlatynib (Lorviqua®),
- inhibitory KRAS:
 - sotorasib (Lumykras®),
- inhibitor angiogenezy:
 - nintedanib (Vargatef®),
- przeciwciała monoklonalne:
 - pembrolizumab (Keytruda®),
 - atezolizumab (Tecentriq®),
 - cemipilimab (Libtayo®),
 - niwolumab (Opdivo®) + ipilimumab (Yervoy®),
 - durwalumab (Imfinzi®).

Z kolei w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34 finansowane są:

- karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
- pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu NDRP dorosłych pacjentów w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji (tepotynib - Tepmetko®) w monoterapii, komparator stanowić będzie docetaksel w monoterapii oraz w skojarzeniu z nintedanibem.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii obejmuje leczenie w drugiej i kolejnych liniach dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *METex14* i progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla tepotynibu we wnioskowanym wskazaniu rozważano wszystkie schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca dostępne w ramach aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich. Proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia interwencją wnioskowaną w ramach proponowanego programu B.6 włączają pacjentów w IV stopniu zaawansowania (stadium uogólnienia) lub III stopniu z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, tj. resekcji chirurgicznej, radioterapii lub radiochemioterapii. Wybór odpowiedniego komparatora rozpoczęto od analizy programu lekowego B.6 a następnie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz wytycznych międzynarodowych.

Aktualnie pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem płuca w Polsce mogą liczyć na finansowanie leczenia celowanego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Poniżej przedstawiono dostępność leków uwzględnionych w programie lekowym w ramach kolejnych linii leczenia.

Tab. 35 Leki w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” - dostępność w ramach linii leczenia (Obwieszczenie MZ).

	I linia leczenia	II linia leczenia	III i kolejna linia leczenia
Niedrobnokomórkowy rak płuca			
Inhibitory <i>EGFR</i>	Afatynib	-	-
	Ozymertynib	Ozymertynib	Ozymertynib

	I linia leczenia	II linia leczenia	III i kolejna linia leczenia
Inhibitory ALK/ROS1	Kryzotynib	Kryzotynib	-
	Alektynib	Alektynib	-
	Lorlatynib	Lorlatynib*	-
	Entrektynib	Entrektynib	-
	Brygatynib	Brygatynib	-
Inhibitory PD-L1/PD-1	Pembrolizumab^	-	-
	Atezolizumab^	Atezolizumab^	-
	Cemiplimab^	-	-
	Niwolumab^	Niwolumab^	-
	Ipilimumab^	-	-
	-	-	-
Inhibitory (inne)	-	Nintedanib	-
	-	Sotorasib	-
Drobnokomórkowy rak płuca			
Inhibitory PD-L1/PD-1	Atezolizumab	-	-
	Durwalumab	-	-

* W leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji; ^ dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia w drugiej i kolejnych liniach u pacjentów z aktywną mutacją w genie *METex14*, dla których w chwili obecnej nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce żadna substancja czynna. Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium, w drugiej linii leczenia, po uwzględnieniu wieku, stanu sprawności i chorób współistniejących postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane, w ramach którego w Polsce obecnie dostępne są inhibitory *EGFR* (ozymertynib), inhibitory *ALK/ROS1* (kryzotynib, alektynib, lorlatynib, entrektynib, brygatynib), inhibitory PD-1/PD-L1 (atezolizumab i niwolumab) oraz inne inhibitory, tj. nintedanib i sotorasib. Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego B.6. dla chorych na NDRP z mutacjami *METex14* obejmują wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK*, co oznacza, że inhibitory *EGRF* i inhibitory *ALK/ROS1* (w tym zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej w pewnych okolicznościach kryzotynib) nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej. Sotorasib jest wskazany do stosowania jedynie u pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji G12C w genie *KRAS*, więc także nie będzie stanowił komparatora dla interwencji wnioskowanej.

W ramach kwalifikacji do programu lekowego znajduje się też informacja o włączeniu do leczenia pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny. Dostępne w ramach PL B.6. inhibitory PD-1/PD-

L1, tj. atezolizumab i niwolumab są dostępne jedynie u pacjentów, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, co oznacza, że one również nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku nie uwzględniają sposobu postępowania u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14. Wskazują jednak na dynamicznie rozwijający się obszar terapii ukierunkowanych molekularnie wobec mutacji genów takich jak *RET*, *MET*, *BRAF* i *HER2*. Wytyczne wskazują, że wybór leczenia u pacjentów z NDRP powinien opierać się na charakterystyce klinicznej, patomorfologicznej oraz molekularnej nowotworu (poziom dowodów I, rekomendacja A). W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej i stanu pacjenta można rozważyć włączenie chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. U pacjentów w IV stopniu zaawansowania, w ramach drugiej linii leczenia, zależącej w dużej mierze od efektów wcześniejszego leczenia systemowego, zaleca się:

- zastosowanie chemioterapii u wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* i z odpowiedzią na wcześniejszą chemioterapię trwającą co najmniej 3 miesiące: docetaksel (w raku płaskonabłonkowym) lub pemetreksed (w raku gruczołowym),
- leczenie ukierunkowane molekularnie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii: ozymertynib, kryzoty-nib, alektynib, cerytynib, brygatynib, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem,
- immunoterapię: pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab,
- radioterapię paliatywną,
- leczenie objawowe (PTOK 2025).

Wszystkie ze zidentyfikowanych międzynarodowych wytycznych w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją *METex14* zalecają tepotynib, będący interwencją wnioskowaną, lub kapmatynib.

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2026 roku w drugiej i kolejnych liniach leczenia NDRP, zalecają tepotynib lub kapmatynib jako opcje preferowane lub kryzoty-nib - w pewnych okolicznościach (NCCN 2026). W wytycznych *National Cancer Institute* (NCI) z 2025 roku w drugiej linii leczenia zaleca się tepotynib lub kapmatynib, chemioterapię (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem, datopotamab deruxtekan, pemetreksed), immunoterapię (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) lub ewerolimus dla pacjentów z nieresekcyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, postępującymi, dobrze zróżnicowanymi, niefunkcjonalnymi guzami neuroendokrynnymi (NCI 2025). Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2025 roku dla pacjentów z NDRP w stopniu IV, z mutacją *METex14*, którzy nie otrzymali wcześniej terapii celowanej na tą mutację w drugiej linii leczenia zalecają tepotynib lub kapmatynib. U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną należy zaoferować terapię standardową, tj. u pacjentów wcześniej leczonych immunoterapią zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych immunochemioterapią - docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem lub bez niego, pemetreksed lub gemcytabinę (jeśli pacjent otrzymał wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny) lub trasuzumab deruxtekan (jeśli pacjent ma nadekspresję *HER2*) (ASCO 2025, 2025a). Wytyczne *European Society for Medical*

Oncology (ESMO) z 2025 roku zalecają leczenie kapmatynibem w pierwszej i w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej lub tepotynib w pierwszej lub w drugiej linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez niej (ESMO 2025). Kapmatynib, wymieniany jako opcja preferowana, nie jest aktualnie refundowany w warunkach polskich, ani nie jest obecny na rynku prywatnym i nie będzie stanowił komparatora dla interwencji wnioskowanej. Pozostałe z leków, które pojawiały się na łamach międzynarodowych wytycznych tj. ramucyrumab, datopotamab deruxtekan, ewerolimus, trasuzumab deruxtekan nie są aktualnie refundowane w celu leczenia raka płuca i również nie będą stanowiły komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Leczenie pacjentów z NDRP z mutacją *METex14*, zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2024 roku, jest zależne od histologii nowotworu oraz poziomu PD-L1. Wytyczne rekomendują tepotynib w drugiej i kolejnych liniach leczenia, zarówno dla pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP niezależnie od poziomu PD-L1. W przypadku płaskonabłonkowego NDRP u pacjentów leczonych immunochemioterapią zaleca się docetaksel a u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem lub atezolizumabem (tylko u pacjentów z PD-L1 powyżej 50%) - chemioterapię opartą na związkach platyny lub docetaksel. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 poniżej 50%, w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny lub pemetreksesem w skojarzeniu z platyną oprócz tepotynibu zaleca się pembrolizumab, atezolizumab, niwolumab, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii a u pacjentów leczonych wcześniej atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z PD-L1 powyżej 50%, w drugiej i kolejnych liniach leczenia, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem lub atezolizumabem oprócz tepotynibu zaleca się chemioterapię opartą na związkach platyny, pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub docetaksel w monoterapii, natomiast u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i pemetreksesem - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub w monoterapii (NICE 2024). Warto zwrócić uwagę, że w sytuacjach tożsamyh ze wskazaniem wnioskowanym, tj. dla pacjentów po wcześniejszym leczeniu immunoterapią, immunochemioterapią bądź chemioterapią opartą na związkach platyny wytyczne zalecają docetaksel w monoterapii lub w skojarzeniu z nintedanibem.

Docetaksel jest w Polsce objęty refundacją w całym zakresie wskazań leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, natomiast pemetreksed można stosować w zawężonej populacji chorych z niepłaskonabłonkowym podtypem. Pemetreksed stanowi obecnie jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP w populacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 <50% (pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny), rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 ≥1% (cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny) oraz w populacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 <50% (durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny). W Katalogu Chemioterapii pemetreksed jest zalecany do leczenia

nowotworów złośliwych oskrzela i płuca w przypadku gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca lub w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych (Obwieszczenie MZ). 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 terapii tepotynibem. W związku z powyższym, pemetreksed nie będzie stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną, zarówno na arenie polskiej, jak i międzynarodowej, komparatorem dla tepotynibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *ME-
Tex14* powinno być stosowanie docetakselu w monoterapii bądź w skojarzeniu z nintedanibem.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Aby zapewnić pacjentom szybki dostęp do nowych opcji leczenia, w celu wykazania korzyści klinicznych należy stosować punkty końcowe inne niż przeżycie całkowite (OS), ponieważ oczekiwanie na dane dotyczące przeżycia całkowitego może prowadzić do opóźnień w dostępie pacjentów do nowych terapeutów, a ostatecznie do utraty życia. Oczekuje się, że w miarę postępu leczenia i poprawy stanu zdrowia, uwzględnianie punktów końcowych poza OS będzie coraz częściej uwzględniane we wskazaniach onkologicznych. Chociaż OS jest kluczowym punktem końcowym, w badaniach klinicznych miejscowo zaawansowanego i przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca zastępcze punkty końcowe oferują bardziej wykonalne pomiary korzyści klinicznej w ramach krótszego czasu trwania badania i mniejszych kohort pacjentów (Clarke 2015).

W dniu 3 lutego 2021 r., Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała przyspieszone dopuszczenie do obrotu tepotynibu stosowanego w monoterapii w leczeniu pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14. Decyzja została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z nierandomizowanego, otwartego i kohortowego badania VISION (NCT02864992), obejmującego początkowo jedynie 152 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną mutacją METex14, którzy otrzymywali tepotynib w dawce 450 mg doustnie raz dziennie, aż do postępu choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Głównymi miarami skuteczności były wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), określony przez niezależny komitet z wykorzystaniem RECIST 1.1 oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest przyznawane produktowi leczniczemu, który spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną, gdy korzyść dla zdrowia publicznego wynikająca z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko wynikające z faktu, że nadal wymagane są dodatkowe dane. Przejście do tradycyjnego postępowania w sprawie dopuszczenia do obrotu opierało się na włączeniu do badania 161 nowych pacjentów oraz dodatkowych 28. miesiącach czasu obserwacji w celu oceny DOR.

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR),
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR),
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR),
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń i działań niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów. We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 nierandomizowane, otwarte, kohortowe badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tepotynibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (*METex14*) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego lub amplifikacją MET - VISION (NCT02864992).

Tab. 36 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tepotynibu (Tepmetko®) w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą immunoterapii /lub chemioterapii opartej na związkach platyny.

Wnioskowane jest objęcie refundacją tepotynibu (Tepmetko®) w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) oraz z potwierdzoną mutacją METex14.

Preparat Tepmetko® (tepotynib) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”, rozszerzając możliwości terapeutyczne w populacji pacjentów z NDRP po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego oraz z mutacją METex14, dla której w chwili obecnej nie jest refundowana żadna substancja czynna.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 37 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego z progresją po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny, leczenie w drugiej i kolejnych liniach, zgodnie z proponowanymi zapisami Programu Lekowego
Interwencja (I)	Tepmetko® (tepotynib) w monoterapii, stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oraz z proponowanymi zapisami w Programie Lekowym
Komparator (C)	- Docetaksel w monoterapii, - Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), - czas trwania odpowiedzi (DoR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - jakość życia. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	- randomizowane badania kliniczne, - przeglądy systematyczne - w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane).

Spis rycin

Ryc. 1 Schemat przedstawiający <i>MET</i> typu dzikiego oraz <i>MET</i> z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14, skutkującymi utratą domeny przybliżonowej i konstytutywną aktywacją receptora (Santarpia 2021).....	18
Ryc. 2 Obserwowane mutacje napędowe występujące u chorych na NDRP, równocześnie ze zmianami <i>METex14</i> (Liu 2021).	19
Ryc. 3 Szacunkowa zapadalność na raka płuca w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako standaryzowany względem wieku współczynnik dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (IARC 2025).....	23
Ryc. 4 Szacunkowa umieralność z powodu raka płuca w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako standaryzowany względem wieku współczynnik dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (IARC 2025).	24
Ryc. 5 Liczba nowych zachorowań z powodu nowotworów w Polsce w 2022 roku, dane przedstawione dla obu płci (IARC 2025).	28
Ryc. 6 Liczba zgonów z powodu nowotworów w Polsce w 2022 roku, dane przedstawione dla obu płci (IARC 2025).	29
Ryc. 7 Rozkład genotypów wśród 933 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkow (Awad 2016). Rycina przedstawia odsetek pacjentów w całej kohorcie z funkcjonalnym wariantem w każdym genie; ze względu na współwystępowanie mutacji sumy procentowe przekraczają 100%.....	34
Ryc. 8 Szacowana względna zmiana zapadalności na raka płuca dla 27 państw Unii Europejskiej w latach 2022-2040 (ECIS 2025).	36
Ryc. 9 Szacowana względna zmiana śmiertelności z powodu raka płuca dla 27 państw Unii Europejskiej w latach 2022-2040 (ECIS 2025).	36
Ryc. 10 Lata życia utracone z powodu nowotworu płuca na podstawie wskaźnika DALY (ang. <i>Disability Adjusted Life Year</i>) (na 100 tys. mieszkańców) w Europie w latach 1990-2017 (Obarska 2020).....	40
Ryc. 11 Lata życia skorygowane niesprawnością na podstawie wskaźnika DALY (ang. <i>Disability Adjusted Life Year</i>) (na 100 tys. mieszkańców) dla pięciu najczęściej występujących nowotworów w Polsce) (PKMP 2021).	41
Ryc. 12 Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2025 roku (PTOK 2025).	45
Ryc. 13 Algorytm diagnostyczny kwalifikacji do terapii celowanej w niedrobnokomórkowym raku płuca (PKMP 2021).....	53
Ryc. 14 Metody użyte do przeprowadzenia testów molekularnych u pacjentów z gruczolakorakiem w badaniu POL-MOL (Kowalski 2024).	56
Ryc. 15 Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca, uproszczony schemat zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 roku (PTOK 2025).	57

Spis tabel

Tab. 1 Podział raka płuca zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz ICD-11 (ICD-10 2019, ICD-11 2022).	13
Tab. 2 Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku (WHO 2021, PTOK 2025).	14
Tab. 3 Objawy raka płuca (PTOK 2022).	20
Tab. 4 Najczęstsze choroby współistniejące u pacjentów chorujących na raka płuca, w zależności od stadium choroby (Islam 2015).	21
Tab. 5 Wskaźnik 2-letniego i 5-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z wyszczególnieniem stadiów zaawansowania choroby, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM (Goldstraw 2016).	22
Tab. 6 Liczba nowych przypadków raka płuca (ICD-10: C33-C34) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2025).	24
Tab. 7 Wskaźnik zapadalności na raka płuca (ICD-10: C33-C34), standaryzowany względem wieku w populacji światowej (Sung 2021).	24
Tab. 8 Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2025).	25
Tab. 9 Wskaźnik umieralności z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34), standaryzowany względem wieku w populacji światowej (Sung 2021).	25
Tab. 10 Porównanie standaryzowanych względem wieku współczynników zapadalności, chorobowości i śmiertelności z powodu raka płuca w 11 państwach Unii Europejskiej w 2019 roku na podstawie raportu <i>The Economist Intelligence</i> (EIU 2020).	26
Tab. 11 Porównanie standaryzowanych względem wieku współczynników zapadalności i śmiertelności z powodu raka płuca w 27 państwach Unii Europejskiej w 2024 roku na podstawie raportu <i>European Cancer Information System</i> (ECIS 2025).	27
Tab. 12 Liczba nowych przypadków raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w 2022 roku (IARC 2025).	28
Tab. 13 Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w 2022 roku (IARC 2025).	29
Tab. 14 Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w latach 2015-2023 (KRN 2025).	30
Tab. 15 Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2025).	31
Tab. 16 Porównanie szacunkowego współczynnika chorobowości na raka płuca dla 27 państw Unii Europejskiej w 2020 roku na podstawie raportu <i>European Cancer Information System</i> (ECIS 2025).	31
Tab. 17 Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (IARC 2025).	33
Tab. 18 Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór tchawicy (ICD-10: C33) oraz oskrzela i płuca (ICD-10: C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN 2025).	33
Tab. 19 Najczęściej występujące objawy u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ich wpływ na jakość życia zależną od stanu zdrowia (Silvoniemi 2016, Hechtner 2019).	37
Tab. 20 Porównanie lata życia utraconych z powodu choroby nowotworowej na podstawie standaryzowanego wskaźnika DALY (ang. <i>Disability Adjusted Life Year</i>) w 11 państwach Unii Europejskiej według raportu <i>The Economist Intelligence Unit</i> (EUI 2020).	40

Tab. 21 Średni całkowity koszt terapii zalecanych przez NCCN (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) w przypadku leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku (Cohen 2019).	42
Tab. 22 Średnie koszty związane z leczeniem niedrobnokomórkowego raka płuca według pacjentów i opiekunów we Francji, Niemczech i Włoszech (Wood 2019b).....	43
Tab. 23 Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i> (IASLC) z 2024 roku (PTOK 2025, Rami-Porta 2024).	49
Tab. 24 Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z propozycją klasyfikacji <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i> (IASLC) do 9. edycji klasyfikacji <i>Tumor-Node-Metastasis</i> (TNM) <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) (PTOK 2025, Rami-Porta 2024).....	51
Tab. 25 Częstość wykonywania badań molekularnych oraz oceny ekspresji PD-L1 w badaniu POL-MOL (Kowalski 2024).	55
Tab. 26 Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie <i>METex14</i> wg wytycznych praktyki klinicznej.	65
Tab. 27 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia II i kolejnych linii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>METex14</i> - tepotynib (ChPL Tepmetko).	80
Tab. 28 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	81
Tab. 29 Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Tepmetko® (ChPL Tepmetko®).	82
Tab. 30 Działania niepożądane u pacjentów z NDRP z mutacjami pomijającymi <i>METex14</i> , zgłaszane w badaniu klinicznym VISION (ChPL Tepmetko).	85
Tab. 31 Wnioskowany sposób finansowania.	90
Tab. 32 Wnioskowane wskazanie.	90
Tab. 33 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii kapmatynibem (Tabrecta®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.	93
Tab. 34 Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dotyczące tepotynibu w leczeniu pacjentów chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>METex14</i> (produkt leczniczy Tepmetko®).	95
Tab. 35 Leki w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” - dostępność w ramach linii leczenia (Obwieszczenie MZ).	98
Tab. 36 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	105
Tab. 37 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	106

Piśmiennictwo

- Aberle 2011** Aberle DR, Adams AM, Berg CD i wsp. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365(5): 395-409
- Alberg 2003** Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 21S-49S.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ASCO 2025** Reuss JE, Kuruvilla S, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. *J Clin Oncol* 43, e31-e44(2025).
- ASCO 2025a** Owen DH, Halmos B, Puri S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. *J Clin Oncol* 43, e45-e58(2025).
- AWA Tecentriq** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bi-pold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2023_Tecentriq_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
- Awad 2016** Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):721-30.
- Borghaei 2015** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-1639
- Brahmer 2015** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P i wsp. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-135
- CADTH 2022** Canadian Journal of Health Technologies. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0255%20Tepmetko%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf> [dostęp: 22.01.2026 r.]
- Cancer Research** Cancer Research UK. Saving lives, averting costs. https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/saving_lives_averting_costs.pdf [dostęp: 31.07.2024 r.]
- Chen 2008** Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. 2008, *Reviews on environmental health* 23 (4): 243-249.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E i wsp. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 2013;8:997-1003.
- ChPL Tepmetko** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
- Clarke 2015** Clarke JM, Wang X, Ready NE. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Translational Lung Cancer Research* 2015;4:804.
- Cohen 2019** Cohen JT, Lin PJ, Sheinson DM, et al. Are National Comprehensive Cancer Network Evidence Block Affordability Ratings Representative of Real-World Costs? An Evaluation of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. 2019 *J Oncol Pract*, 15(11), e948-e56.
- Comoglio 2018** Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer* 2018;18:341-58.

Dela Cruz 2011	Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 2011; 32: 605-644.
Didkowska 2019	Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Report on the Stages of Advancement, Treatment, and Survival of Lung Cancer Patients Registered with the National Cancer Registry (KRN) from 2014 to 2016. National Cancer Registry; Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology: Warsaw, Poland, 2019.
Drilon 2017	Drilon A, Cappuzzo F, Ou S-HI, et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? 2017, Journal of Thoracic Oncology, 12(1), 15-26.
Duma 2019	Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2019 Aug;94(8):1623-1640.
Dziadziuszko 2021	Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2021; 39(11): 1253-1263.
ECIS 2025	European Cancer Information System. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/ [dostęp: 22.01.2026 r.]
EIU 2020	The Economist Intelligence, Breathing in a new era: a comparative analysis of lung cancer policies across Europe, 2020.
EMA 2022	European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepmetko [dostęp: 22.01.2026 r.]
ESMO 2023	Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al; ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):339-357.
ESMO 2025	European Society For Medical Oncology. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-and-metastatic-disease/ret-translocation-ntrk-her2-egfr-ex20ins-met-ex14-skipping-mutation-or-kras-g12c-mutation [dostęp: 22.01.2026 r.]
FDA 2021	Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [dostęp: 22.01.2026 r.]
FDA 2024	Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tepotinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [dostęp: 22.01.2026 r.]
G-Ba 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5606/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_BAnz.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
Giordano 1989	Giordano S, Ponzetto C, Di Renzo MF, et al. Tyrosine kinase receptor indistinguishable from the c-met protein. Nature 1989;339:155-6
Goldstraw 2016	Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2016;11:39-51.
Grant 2013	Grant M, Sun V, Fujinami R, et al. Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. Oncology Nursing Forum 2013;40:337-46.
Hechtner 2019	Hechtner M, Eichler M, Wehler B, et al. Quality of Life in NSCLC Survivors - A Multicenter Cross-Sectional Study. 2019 J Thorac Oncol, 14(3), 420-35.
Herbst 2016	Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387(10027): 1540-1550,
Hirsch 2017	Hirsch F, Scagliotti G, Mulshine J, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. Lancet 2017;389:299-311.

Hoffmann 1997	Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. <i>J Toxicol Environ Health</i> 1997; 50: 307-364.
IARC 2025	Estimated number of deaths in 2022, worldwide, both sexes, all ages. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&ty-pes=1&cancers=15 [dostęp: 22.01.2026 r.]
ICD-10 2019	ICD-10 Version 2019. https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2 [dostęp: 22.01.2026 r.]
ICD-11 2022	ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022) https://icd.who.int/browse11/l-m/ [dostęp: 22.01.2026 r.]
IHE 2024	B. Manxhuka, T. Hofmarcher. Cancer Dashboard for Poland - Lung cancer. IHE - The Swedish Institute for Health Economics. Version: September 3, 2024
Islam 2015	Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, et al. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. 2015 <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> , 24(7), 1079-85.
Jassem 2014	Jassem J, Przewoźniak K, Zatoński W. Tobacco control in Poland - successes and challenges. <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2014; 3: 280-285.
Jassem 2021	Jassem JG. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków; 2021.
Jonas 2021	Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. <i>JAMA</i> . 2021; 325(10): 971-987
Kowalski 2024	Kowalski DM, Zaborowska-Szmit M, Bryl M, et al. The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). <i>Int J Mol Sci</i> . 2024 Oct 22;25(21):11354.
Krawczyk 2015	Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł, et al. Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.
KRN 2013	https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa [dostęp: 22.01.2026 r.]
KRN 2024	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 22.01.2026 r.]
Liu 2021	Liu L, Kalyani FS, Yang H, et al. Prognosis and Concurrent Genomic Alterations in Patients With Advanced NSCLC Harboring MET Amplification or MET Exon 14 Skipping Mutation Treated With MET Inhibitor: A Retrospective Study. 2021 <i>Front Oncol</i> , 11, 649766.
Mazieres 2019	Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. 2019 <i>Annals of Oncology</i> , 30(8), 1321-8.
Mazieres 2023	Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM, et al. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2023 Sep;24(6):483-497.
Modlińska 2016	Modlińska A, Kowalczyk A. Rak płuca - epidemiologia, obraz kliniczny oraz społeczne następstwa choroby. <i>Psychoonkologia</i> 2016; 20 (2): 57-65.
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2026 – December 24, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
NCI 2025	National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2025 May 15. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq [dostęp: 22.01.2026 r.]
NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. https://www.ncpe.ie/tepotinib-tepmetko-hta-id-22025/ [dostęp: 22.01.2026 r.]
NICE 2019/2024	Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 March 08. NICE Guideline, NG122.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ta789 [dostęp: 22.01.2026 r.]

Obarska 2020	Obarska I, Kowalski DM. Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca - szansa pacjentów na dłuższe życie. HealthCare System nawigator, Warszawa, 2020.
Obwieszczenie MZ	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 22.01.2026 r.]
Opracowanie Tabrecta 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Nr: OT.4311.12.2020. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/158/RPT/158_ot.4311.12.2020_tabrecta_capmatinib_ndrp_del14met_bip.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
Park 2012	Park S, Choi YL, Sung CO, et al. High MET copy number and MET overexpression: Poor outcome in non-small cell lung cancer patients. <i>Histol Histopathol</i> 2012;27:197-207.
PBS 2022	The Pharmaceutical benefits Scheme. Australian Government. Departament of Health, Disability and Ageing. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022-v7.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
Peters 2016	Peters S, Bexelius C, Munk V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. <i>Cancer treatment reviews</i> 2016;45:139-162.
Peto 2000	Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. <i>BMJ</i> 2000; 321: 323-329.
PKMP 2021	Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej. (2020) Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
PKPO 2021	Rak płuca -2021. Leczenie farmakologiczne. https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf [dostęp: 31.07.2024 r.]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18.
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Nowotwory klatki piersiowej. <i>Onkol Prakt Klin. Edu</i> 2025: Version of Record.
Rami-Porta 2024	Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. <i>J Thorac Oncol.</i> 2024; 19: 1007-1027.
Reck 2014	Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014; 15(2): 143-155
Reck 2015	Reck M, Hagiwara K, Han B, et al. Investigating the utility of circulating-free tumour-derived DNA (ctDNA) in plasma for the detection of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status in european and japanese patients (PTS) with advanced non-small-cell lung cancer (ANSCLC): ASSESS study. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26:i57.
Rekomendacja Prezesa 54/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja Prezesa nr 54/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-

	nia_mz/2020/158/REK/2020%2008%2012%20Rekomenda-cja%20nr%20RP_54_2020_Tabrecta%20Import%20docelowy.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
Rittmeyer 2017	Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2017; 389(10066): 255-265
Rosell 2016	Rosell R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer. <i>Lancet</i> . 2016 Apr 2;387(10026):1354-1356.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rzyman 2018	Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, et al. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. <i>Adv Respir Med</i> . 2018; 86(1): 53-74.
Sabari 2018	Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. 2018 <i>Annals of Oncology</i> , 29(10), 2085-91.
Sandfeld-Paulsen 2018	Sandfeld-Paulsen B, Meldgaard P, Aggerholm-Pedersen N. Comorbidity in lung cancer: a prospective cohort study of self-reported versus register-based comorbidity. 2018 <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 13(1), 54-62.
Santarpia 2021	Santarpia M, Massafra M, Gebbia V, et al. A narrative review of MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2021 Mar;10(3):1536-1556.
SEER 2025	SEER. 2025. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html [dostęp: 22.01.2026 r.]
Shaw 2019	Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. <i>Ann Oncol</i> . 2019; 30(7): 1121-1126.
Silvoniemi 2016	Silvoniemi M, Vasankari T, Loyttyniemi E, et al. Symptom Assessment for Patients with Non-small Cell Lung Cancer Scheduled for Chemotherapy. 2016 <i>Anticancer Res</i> , 36(8), 4123-8.
Skinner 2018	Skinner KE, Fernandes AW, Walker MS, et al. Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study. 2018, <i>Journal of medical economics</i> , 21(2), 192-200.
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tepotinib-tepmetko-resub-smc2535/ [dostęp: 22.01.2026 r.]
Solomon 2014	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2014; 371(23): 2167-2177
Song 2020	Song Z, Xu C, He Y, et al. Simultaneous Detection of Gene Fusions and Base Mutations in Cancer Tissue Biopsies by Sequencing Dual Nucleic Acid Templates in Unified Reaction. 2020, <i>Clin Chem</i> , 66(1), 178-87.
Sperduto 2012	Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Feb 1;30(4):419-25.

Stanowisko RP 54/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/158/SRP/U_32_246_10082020_s_54_Tabrecta_capmatinib_import_prop.pdf [dostęp: 22.01.2026 r.]
Sung 2021	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2021;71(3):209-249.
Szczeklik 2023	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. <i>Medycyna praktyczna.</i> https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 22.01.2026 r.]
Therasse 2000	Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2000; 92: 205-216.
Tong 2016	Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. 2016, <i>Clin Cancer Res</i> , 22(12), 3048-56.
Tufman 2022	Tufman A, Redmond K, Giannopoulou A, et al. Patient perception of burden of disease and treatment preferences in non-small cell lung cancer: Results from a European survey. <i>Lung Cancer</i> 2022;168:59-66.
Tysarowski 2023	Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, et al. Molecular diagnostics of cancers - practical approach. <i>NOWOTWORY J Oncol</i> 2023, 73: 174-186.
Uchwały Rady NFZ 2022	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html [dostęp: 22.01.2026 r.]
Uchwały Rady NFZ 2023	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 22.01.2026 r.]
Uchwały Rady NFZ 2024	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 22.01.2026 r.]
Uchwały Rady NFZ 2025	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52025v%2C6724.html [dostęp: 22.01.2026 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Vuong 2018	Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. <i>Lung Cancer.</i> 2018 Sep;123:76-82.
WHO 2021	WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours Series, 5th ed., Vol. 5. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2021.
Wood 2019	Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, et al. 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. <i>Quality of Life Research</i> 2019;28:1849-1861.
Wood 2019a	Wood R, Taylor-Stokes G, Lees M. The humanistic burden associated with caring for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in three European countries-a real-world survey of caregivers. <i>Support Care Cancer</i> 2019;27:1709-1719.
Wood 2019b	Wood R, Taylor-Stokes G. Cost burden associated with advanced non-small cell lung cancer in Europe and influence of disease stage. <i>BMC Cancer</i> 2019;19:214.