

## ANALIZA KLINICZNA



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

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 13.07.2022

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.**

ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa

[REDACTED]



5.1.2.	Progresja choroby.....	62
5.2.	Zestawienia jakościowe.....	63
5.2.1.	Odpowiedź na leczenie.....	63
5.2.2.	Progresja choroby.....	65
5.2.3.	Przeżycie całkowite.....	67
5.2.4.	Zaprzestanie terapii.....	69
5.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	70
5.2.6.	Jakość życia.....	75
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>76</b>
6.1.	Komunikaty bezpieczeństwa .....	76
6.2.	Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO .....	77
6.3.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL .....	79
<b>7.</b>	<b>OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ .....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>86</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>88</b>
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA.....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>97</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>102</b>
A.1.	Przeszukania dla interwencji .....	102
A.1.1.	Strategie wyszukiwania.....	102
A.1.2.	Dodatkowe źródła .....	103
A.1.3.	Badania wykluczone .....	104
A.2.	Przeszukania dla komparatorów DOC i NIN+ DOC.....	106
A.2.1.	Wyniki przeszukań podstawowych.....	106
A.2.2.	Strategie wyszukiwania.....	109
A.2.3.	Dodatkowe źródła .....	115
A.2.4.	Badania wykluczone .....	117
A.3.	Przeszukania dla komparatora NIN + DOC .....	126
A.3.1.	Wyniki przeszukań podstawowych.....	126
A.3.2.	Strategie wyszukiwania.....	128
A.3.3.	Dodatkowe źródła .....	138
A.3.4.	Badania wykluczone .....	139
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ ....</b>	<b>143</b>

---

B.1.	Badanie dla sotorasibu (CodeBreaK100) .....	143	
B.2.	Badanie dla docetakselu ██████████ (SELECT-1).....	148	
B.3.	Pozostałe badania dla docetakselu .....	151	
B.4.	Badanie dla nintedanibu skojarzonego z docetaksem (LUME-Lung1).....	154	
<b>ANEKS C. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 158</b>			
<b>ANEKS D. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA CODEBREAK100 .....</b>			<b>174</b>
D.1.	Ekspozycja na leczenie .....	174	
D.2.	Wyniki I fazy badania CodeBreaK100 .....	174	
D.3.	Zdarzenia niepożądane .....	175	
<b>ANEKS E. POZOSTAŁE WYNIKI BADAŃ DLA KOMPARATORÓW .....</b>			<b>176</b>
E.1.1.	Ekspozycja na leczenie.....	176	
<b>ANEKS F. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>			<b>177</b>
F.1.	Formularz do oceny wiarygodności RCT .....	177	
F.2.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych .....	179	
F.3.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS .....	180	

## Indeks skrótów

<b>ALK</b>	Kinaza chłoniaka anaplastycznego ( <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>DOC</b>	Docetaksel
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>Duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	Skala do oceny sprawności ogólnej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal growth factor receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO-MCBS</b>	Skala do oceny korzyści klinicznej ( <i>European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp ćwiartkowy ( <i>interquartile range</i> )
<b>KRAS</b>	Gen z rodziny RAS; homolog wirusowego onkogenu mięska szczura Kirsten ( <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> )

<b>MITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NIN</b>	Nintedanib
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death protein 1 ligand</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SDi</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>SLR</b>	Przegląd systematyczny literatury ( <i>Systematic literature review</i> )
<b>SOT</b>	Sotorasib
<b>TRAE</b>	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem ( <i>ang. Treatment-related adverse events</i> )

## Najważniejsze informacje

<p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) – bardzo częsty nowotwór złośliwy o niekorzystnym rokowaniu</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak płuca to drugi w kolejności najczęściej występujący w Polsce nowotwór zarówno wśród kobiet jak i u mężczyzn.</li> <li>• W 2019 roku odnotowano w Polsce łącznie około 22 tys. nowych przypadków zachorowania na raka płuca, a w tym samym roku z powodu raka płuca zmarło w Polsce ponad 23 tys. osób. Spośród tych przypadków około 80% stanowił niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP).</li> <li>• Około 80% przypadków raka płuca diagnozowanych jest w bardzo źle rokującym stadium lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym.</li> <li>• Jedynie kilka procent pacjentów (8%) z zaawansowanym stadium raka płuca przeżywa w Polsce 5 lat.</li> </ul>
<p><b>Mutacja KRAS p.G12C w NDRP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Znanymi już od lat 80-tych zmianami molekularnymi występującymi u 25–33% pacjentów z NDRP są mutacje genu KRAS.</li> <li>• Mutacja punktowa KRAS p.G12C to najczęściej występująca mutacja w genie KRAS – występuje u około 13% pacjentów z rakiem płuca i stanowi około 40% wszystkich mutacji w genie KRAS.</li> <li>• Obecność mutacji KRAS w NDRP częściej występuje u osób palących tytoń.</li> <li>• Uznaje się, że mutacje w genie KRAS oraz inne mutacje (np. w genie EGFR) lub rearanżacje (np. rearanżacja ALK) nie występują jednocześnie</li> </ul>
<p><b>Aktualne postępowanie terapeutyczne w NDRP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W Polsce pacjenci chorzy na raka płuca mają dostęp do terapii refundowanych w ramach programu lekowego B.6 oraz ramach katalogu chemioterapii (kat. C).</li> <li>• W ramach programu lekowego B.6 finansowane są leki ukierunkowane molekularnie stosowane u pacjentów z obecną mutacją EGFR (w tym z mutacją T790M), rearanżacją ALK lub rearanżacją ROS1, ponadto dostępne są leki immunokompetentne (pembrolizumab w linii 1. oraz niwolumab i atezolizumab w linii 2.), a także dostępne jest leczenie skojarzone nintedanibem i docetakselem w linii 2.</li> <li>• Obecnie nie ma jednak w Polsce refundacji leku ukierunkowanego na leczenie pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C, dlatego standardem postępowania w tej grupie pacjentów wciąż pozostaje niespecyficzna jest chemioterapia.</li> </ul>
<p><b>Sotorasib odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sotorasib (SOT) to pierwszy w swojej klasie, silny i wysoce selektywny drobnocząsteczkowy inhibitor, który kowalencyjnie wiąże się z konkretnym aminokwasem białka KRAS, powodując jego inaktywację, co w konsekwencji blokuje sygnalizację i przeżywalność komórek nowotworowych, hamuje wzrost komórek i wywołuje selektywną apoptozę.</li> <li>• FDA w grudniu 2020 roku nadała sotorasibowi status terapii przełomowej (ang. <i>breakthrough therapy</i>). Nadanie miana terapii przełomowej ma miejsce w przypadku, gdy wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z dostępną terapią uznaną za standard postępowania terapeutycznego w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Rejestracja sotorasibu przez FDA nastąpiła już 28 maja 2021 roku.</li> <li>• W styczniu 2022 roku sotorasib został zarejestrowany przez EMA we wskazaniu obejmującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.</li> </ul>
<p><b>Wysokie efekty terapeutyczne sotorasibu wśród pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność sotorasibu potwierdzają wyniki badania I/II fazy CodeBreaK100 przeprowadzonego u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, u których zastosowano co najmniej jedną linię standardowego leczenia systemowego</li> <li>• Pacjenci uczestniczący w badaniu CodeBreaK100 uzyskali medianę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wynoszące odpowiednio ponad 1 rok i ponad pół roku, a obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskała ponad 1/3 pacjentów. W przypadku stosowania chemioterapii (monoterapii docetakselem) lub nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem odpowiedź na leczenie uzyskuje jedynie od kilku do kilkunastu procent pacjentów z NDRP.</li> <li>• Profil bezpieczeństwa SOT jest akceptowalny, a najczęściej występującymi zdarzeniami uznanymi za związane z leczeniem SOT są zdarzenia żołądkowo-jelitowe oraz zwiększenie stężenia transaminaz (alaninowej i asparaginianowej).</li> <li>• Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa przekładają się na dobre wyniki sotorasibu w zakresie jakości życia pacjentów. Stosowanie sotorasibu wpływa na zachowanie utrzymującej się średniej globalnej jakości życia pacjentów i funkcjonowania fizycznego mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Sotorasib nie wpływa też na pogorszenie objawów NDRP mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ LC13, a w przypadku niektórych domen odpowiadających objawom NDRP w wyniku zastosowania sotorasibu wykazano polepszenie stanu pacjenta..</li> </ul>



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sotorasibu (Lumykras®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

## ■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Przeprowadzono 3 przeszukania źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań dla sotorasibu (SOT), a także badań dla komparatorów tj. docetakselu (DOC) i nintedanibu skojarzonego z docetakselem (NIN + DOC).

## ■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Kryteria włączenia do analizy spełniło jedno badanie kliniczne I/II fazy CodeBreaK100 opisane w 20 publikacjach. Do analizy włączono ponadto 4 badania dla DOC stosowanego w populacji z obecną mutacją KRAS. Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania dla NIN + DOC, w którym weryfikowano obecność mutacji w genie KRAS. W związku z powyższym poszerzono przeszukania dla tego komparatora do populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP niezależnie od obecności mutacji KRAS. Tak poszerzone kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej dla terapii NIN + DOC umożliwiły identyfikację jednego badania LUME-Lung1 spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W porównaniu uwzględniono wyniki leczenia SOT pochodzące z badania CodeBreaK100 oraz wyniki leczenia DOC pochodzące z badania randomizowanego SELECT-1.

## ■ Charakterystyka badania CodeBreaK100

Badanie CodeBreaK100 stanowiło wieloośrodkową, nierandomizowaną próbę kliniczną fazy I/II. W I fazie badania brali udział pacjenci z różnego rodzaju nowotworami litymi (w tym z rakiem jelita grubego oraz z NDRP), którzy zostali przyporządkowani na 4 kohorty przyjmujące SOT w różnych dawkach tj. w dawce 180 mg, 360 mg, 720 mg oraz w zarejestrowanej przez EMA dawce 960 mg/dzień. W II fazie badania CodeBreaK100 uczestniczyło 126 pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C otrzymujących zarejestrowaną dawkę SOT 960 mg/dzień, którzy stosowali uprzednio od 1 do 3 linii leczenia z zastosowaniem immunoterapii (tj. leki z grupy anty PD-1 i anty PD-L1) i/lub chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Najnowsze opublikowane wyniki badania fazy II obejmują medianę okresu obserwacji wynoszącą 15,3 miesiąca. Dostępne są także wyniki zbiorcze dla pacjentów z NDRP uczestniczących w I i II fazie badania (174 pacjentów), które obejmują ponad 2-letnią medianę okresu obserwacji (24,9 miesiąca).

Mediana wieku pacjentów z NDRP włączonych do II fazy badania CodeBreak100 wynosiła 64 lata. W znacznym stopniu populację badania CodeBreak100 stanowili pacjenci z NDRP o typie gruczolakoraka (95%) z przerzutami odległymi (97%). Większość pacjentów (70%) miała stopień sprawności wynoszący 1 wg skali ECOG, natomiast pozostali pacjenci byli w stopniu sprawności wynoszącym 0. Największy odsetek pacjentów przed włączeniem sotorasibu otrzymał wcześniej jedną linię leczenia systemowego (43%), pacjentów stosujących dwie wcześniejsze linie leczenia było 35%, a pacjentów po 3 liniach leczenia było 22%.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania I fazy CodeBreak100 była ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia, ponadto w I fazie oceniano parametry farmakokinetyczne. W II fazie badania pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek potwierdzonych odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną zaślepioną centralną komisję według RECIST 1.1. W badaniu oceniano także przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo leczenia i wpływ na jakość życia pacjentów. Wiarygodność badania CodeBreak100 oceniono na 7 w 8-punktowej skali NICE, a jednego punktu nie przyznano z powodu braku konsekwentnego włączania pacjentów do badania.

## Wyniki analizy skuteczności

### Sotorasib

Leczenie SOT w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz obecnością mutacji KRAS p.G12C w najdłuższej dostępnej medianie okresu obserwacji wynoszącej 24,9 mies. (wyniki uwzględniające pacjentów z I i II fazy badania) przyczyniło się do uzyskania:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 41% pacjentów,
- wysokiego, wynoszącego 84% odsetka pacjentów z kontrolą choroby,
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynoszącej 12,3 mies.,
- 51-procentowego odsetka pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała przynajmniej 12 mies.,
- mediany przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 6,3 miesiąca,
- mediany przeżycia całkowitego wynoszącej 12,5 miesiąca,
- znaczącego odsetka 2-letnich przeżyć na poziomie 32,5%.

### Porównanie sotorasibu z docetakselem

Wyniki porównania pośredniego SOT z DOC

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki przeprowadzonego zestawienia jakościowego wyników badania CodeBreak100 z wynikami 4 badań dla DOC uwzględniającymi populację pacjentów z obecnością mutacji KRAS wskazały na numeryczną przewagę SOT w porównaniu z DOC odnośnie do:

- mediany czasu przeżycia całkowitego: 12,5 mies. vs 6,4–10,5 mies.
- mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: 6,8 mies. vs 2,8–3,0 mies.,
- odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR): 41% vs 12–14%,
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 11,1 mies. vs 4,5 mies.

#### **Porównanie sotorasibu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem**

Wyniki przeprowadzonego zestawienia jakościowego u pacjentów z zaawansowanym NDRP dla porównania SOT vs NIN + DOC w populacji pacjentów leczonych w ramach 2. linii<sup>1</sup> obejmującej pacjentów z rakiem o histologii raka gruczołowego wykazało przewagę numeryczną SOT nad NIN + DOC odnośnie do:

- mediany czasu przeżycia całkowitego [REDACTED] vs 12,6 mies.
- mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: [REDACTED] vs 4,2 mies.,
- odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR): 40% vs 5%.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

#### **Sotorasib**

Analiza zbiorcza uwzględniająca 174 pacjentów z faz I i II oraz najdłuższą dostępną medianę okresu obserwacji tj. 24,9 mies. wykazała, że u 70% pacjentów z badania CodeBreak100 wystąpiły zdarzenia uznane za związane z leczeniem (TRAE). Większość TRAE (79%) miała charakter łagodny (zdarzenia 1. lub 2. stopnia). Żadne ze zdarzeń uznanych za związane z leczeniem nie doprowadziło do zgonu pacjenta. Najczęściej występującymi TRAE były zdarzenia o niespecyficznym charakterze:

- biegunka wystąpiła u 31% pacjentów,
- nudności raportowało 16% pacjentów,
- zwiększenie stężenia aminotransferaz (zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej zwiększenie, stężenia aminotransferazy asparaginianowej) wystąpiło u 18% pacjentów,
- zmęczenie zgłaszało 12% chorych,
- wystąpienie wymiotów zgłosiło 7% pacjentów.

Na podstawie długoterminowej, ponad 2-letniej obserwacji wykazano, że zdarzenia niepożądane pojawiające się u pacjentów po 1 roku od rozpoczęcia leczenia SOT występowały rzadko i miały charakter łagodny. Ponadto nie odnotowano innych TRAE niż te, które pojawiły się we wcześniejszym okresie obserwacji obejmującym medianę okresu obserwacji wynoszącą 15,3 mies..

#### **Porównanie sotorasibu z docetakselem**

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem był podobny w grupie SOT i DOC i wynosił odpowiednio 99% vs 93–96%. Odsetek pacjentów ze TRAE wynosił 70% a w grupie DOC wahał się w granicach 86–88%.

Biorąc pod uwagę poszczególne TRAE najczęściej wśród leczonych SOT (32%) raportowano biegunkę. W grupie DOC biegunka raportowana była u 14–25% pacjentów. Leczeni SOT w porównaniu z leczonymi DOC cechowali

<sup>1</sup> NIN + DOC jest w Polsce refundowany wyłącznie w 2. linii leczenia systemowego raka płuca o podtypie gruczołowym, dlatego w tym porównaniu wykorzystano dane dla SOT uzyskane w populacji pacjentów, którzy otrzymywali go również tylko w 2. linii.

się niższym odsetkiem występowania przypadków zmęczenia (11% vs 17–26% pacjentów). Pozostałe TRAE występowały u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych SOT i DOC.

U większości chorych TRAE miały łagodny charakter, gdyż poszczególne rodzaje zdarzeń 3., 4. stopnia oraz  $\geq 3$ . stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych w obu grupach, aczkolwiek wyższe wartości procentowe odnotowano w grupie leczonej DOC (maksymalnie 4% w grupie SOT i maksymalnie 7% w grupie DOC). Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku jednego z badań dla DOC tj. badania SELECT-1 wszyscy pacjenci otrzymywali czynnik stymulujący tworzenie granulocytów (G-CSF; ang. *granulocyte-colony stimulating factor*), którego zadaniem jest zapobieganie występowaniu częstych i specyficznych dla chemioterapii przypadków neutropenii i gorączki neutropenicznej. W badaniu CodeBreak100 nie stosowano G-CSF, stąd można przypuszczać, że wyniki dla DOC związane z występowaniem neutropenii i gorączki neutropenicznej mogą być zaniżone.

### **Porównanie sotorasibu nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem**

Odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane ogółem był podobny w grupie SOT i w grupie NIN + DOC (99% vs 94%).

U wyższego odsetka pacjentów z grupy SOT w porównaniu z NIN + DOC raportowano:

- zdarzenia żołądkowo jelitowe jak biegunka (52% vs 41%), nudności (31% vs 24%), zaparcia (19% vs 5%),
- oraz inne zdarzenia jak niedokrwistość (14% vs 5%) i wysięk opłucnowy (10% vs 2%).

Z kolei u niższego odsetka pacjentów stosujących SOT w porównaniu z grupą NIN + DOC występowały m.in.:

- neutropenia (1% vs 14%),
- zmniejszona liczba neutrofilii (<1% vs 37%),
- zmniejszony apetyt (13% vs 22%),
- ból w klatce piersiowej (2% vs 9%).

### **Podsumowanie i wnioski**

Sotorasib to zarejestrowany w 2022 roku w Europie pierwszy lek ukierunkowany na inhibicję produktów mutacji p.G12C genu KRAS, która od wielu lat była przedmiotem bezowocnych prób zaadresowania jej przez leczenie ukierunkowane molekularnie. Wyniki badania rejestracyjnego, odebrane bardzo pozytywnie przez środowisko kliniczne, wskazują, że leczenie sotorasibem pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 41% pacjentów, a na uzyskanie kontroli choroby u ponad 80% chorych. Jednocześnie odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po zastosowaniu technologii opcjonalnych – monoterapii docetakselem lub terapii skojarzonej nintedanibu i docetakselu – sięga jedynie kilkunastu procent. Odpowiedzi na terapię sotorasibem mają też szybki i długotrwały charakter (mediana ponad 12 mies.), utrzymując się przez ponad cztery razy dłuższy czas niż u osób leczonych docetakselem (mediana niecałe 3 mies.). Obecny potencjał przeciwnowotworowy sotorasibu przekłada się też na długą, ponad 1-roczną medianę przeżycia całkowitego pacjentów oraz ponad półroczną medianę przeżycia wolnego od progresji choroby. Leczenie sotorasibem umożliwia 2-letnie przeżycie u ponad 30% pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Wyniki te, wraz z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną w tej populacji chorych, umożliwiły nadanie sotorasibowi miana *breakthrough therapy* przez FDA, co przełożyło się na jego bardzo szybką rejestrację (szczegóły opisano w APD [1]).

W ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania sotorasibu z docetakselem [REDACTED]. Porównanie to potwierdziło wartość kliniczną sotorasibu w terapii tej grupy pacjentów względem obecnie dostępnych opcji chemioterapii wykazując istotną statystycznie przewagę sotorasibu nad docetakselem odnośnie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. O wysokiej skuteczności sotorasibu w porównaniu z docetakselem oraz nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem świadczą także zestawienia jakościowe wyników dotyczących czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie.

Profil bezpieczeństwa sotorasibu jest charakterystyczny dla doustnej terapii ukierunkowanej molekularnie. W toku terapii sotorasibem najczęściej występują zdarzenia niepożądane obejmujące objawy żołądkowo-jelitowe, zmęczenie i podwyższone stężenia aminotransferaz, co istotnie większość z tych zdarzeń ma łagodny stopień nasilenia.

Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności sotorasibu zostały uznane przez agencję regulatorową EMA za istotne klinicznie, a profil bezpieczeństwa za akceptowalny. Leczenie z zastosowaniem sotorasibu stanowi zatem istotnie skuteczniejszą opcję terapeutyczną i adresuje niezaspokojone potrzeby pacjentów z uprzednio leczonym systemowo niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C, którzy aktualnie nie mają dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie i dla których jedyną alternatywą jest niespecyficzna, wysoce toksyczna i znacząco mniej skuteczna chemioterapia.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sotorasibu (Lumykras®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [2, 3].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych jak również zapisy proponowanego programu lekowego uwzględniającego terapię sotorasibem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [1].

**Tabela 1.**  
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sotorasib (SOT) stosowany w monoterapii [4].</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaksel (DOC) w monoterapii,</li> <li>nintedanib w skojarzeniu z docetaksem (NIN + DOC*).</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite.</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>

Obszar	Opis
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej,</li><li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li><li>• przeglądy systematyczne.</li></ul>

\*Jest to komparator dla sotorasibu w populacji zawężonej do 2. linii NDRP o typie raka gruczołowego lub z przewagą gruczolakoraka. Zawężenie to wynika z zakresu refundacji nintedanibu w programie lekowym B.6.

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono trzy przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **Pierwsze przeszukanie mające na celu identyfikację doniesień dla interwencji SOT stosowanej w populacji docelowej.**
  - Przeszukanie ukierunkowano na identyfikację badań klinicznych, badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych obejmujących analizy dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia związanych ze stosowaniem SOT (Tabela 2),
- **Drugie przeszukanie mające na celu identyfikację badań dla komparatorów DOC i NIN + DOC przeprowadzonych w populacji z obecnością mutacji KRAS p.G12C oraz w szerszej populacji z mutacjami KRAS.**
  - W toku prac nad niniejszą analizą dla SOT zidentyfikowano nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej CodeBreak100. Stąd niezbędne było przeprowadzenie dalszych przeszukań celem identyfikacji badań klinicznych dla komparatorów tj. DOC w monoterapii i terapii skojarzonej NIN + DOC.



- **Trzecie przeszukanie mające na celu identyfikację badań dla komparatora NIN + DOC.**
  - [REDACTED] nie odnaleziono badań randomizowanych dla NIN + DOC uwzględniających pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C lub mutacji KRAS. Stąd zdecydowano o przeprowadzeniu przeszukania dla tego komparatora w szerszej populacji tj. w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP niezależnie od obecności lub braku mutacji KRAS, w tym także pacjentów z nieznanym statusem KRAS.
  - W celu identyfikacji badań dla terapii skojarzonej NIN + DOC oparto się o przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę HealthQuest w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Vargatef® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2015 roku [6], który następnie zaktualizowano (Tabela 4).
  - Zakres przeglądu opracowanego przez firmę HealthQuest obejmował populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczołowym leczonych w 2.linii co jest spójne z założeniami niniejszej analizy dotyczącymi komparatora NIN + DOC wynikającymi z aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce (NIN + DOC refundowany wyłącznie w ramach 2. linii w programie lekowym B.6).

Do analizy klinicznej zostały włączone badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla sotorasibu**

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.</li> </ul>	x
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sotorasib (SOT) stosowany w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie inne niż zarejestrowane.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaksel (DOC),</li> <li>nintedanib w skojarzeniu z docetaksem,</li> <li>brak komparatora (w przypadku badań bez grupy kontrolnej).</li> </ul>	x
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>	x
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.</li> </ul>	x

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie przeprowadzone w celu identyfikacji badań dla komparatorów DOC oraz NIN + DOC przeprowadzonych w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C lub mutacji KRAS, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia systemowego<sup>a</sup>.</li> </ul>	x
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaksel,</li> <li>nintedanib w skojarzeniu z docetaksem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie leków inne niż zarejestrowane.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bez ograniczeń.</li> </ul>	x
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>	x
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane fazy II–IV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane zawierające wyłącznie opis I fazy,</li> <li>Badania bez randomizacji,</li> <li>Badania z liczbą pacjentów &lt;10.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w innym języku niż język angielski.</li> </ul>

a) Włączano badania, w których populacja docelowa stanowiła 100% lub raportowano wyniki w podgrupach dla populacji docelowej.

Tabela 4.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie przeprowadzone w celu identyfikacji badań dla komparatora NIN + DOC w oparciu o przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę HealthQuest w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Vargatef stosowanego w NDRP [6]

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczolowym, którzy otrzymali uprzednio jedną linię leczenia systemowego<sup>a</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak informacji na temat podtypu raka, lub brak wyników dla tej populacji</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nintedan b podawany w skojarzeniu z docetakselem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie niezgodne z ChPL,</li> <li>nintedanib w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją niż docetaksel.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bez ograniczeń</li> </ul>	x
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>bezpieczeństwo,</li> <li>jakość życia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania zawierające wyłącznie informacje o miarach laboratoryjnych oraz mechanizmach choroby i jej leczenia.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artykuły przeglądowe i pogładowe,</li> <li>przeglądy systematyczne,</li> <li>badania nierandomizowane, w tym te bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania obserwacyjne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w formie abstraktu konferencyjnego.</li> </ul>

a) Włączano badania, w których populacja docelowa stanowiła 100% lub raportowano wyniki w podgrupach dla populacji docelowej.

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

### 2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji (przeszukanie dla sotorasibu) lub populacji i komparatorów (dwa pozostałe przeszukania).

Strategia wyszukiwania dla sotorasibu została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków ██████████ którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka [REDACTED]. Strategie wraz z wynikami wyszukiwania dla sotorasibu przedstawiono w Aneksie (Aneks A.1).

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Z kolei strategie wraz z wynikami dla przeszukań przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego firmy HealthQuest [6], a także szczegółowe informacje dotyczące wyników aktualizacji tego przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy przedstawiono w Aneksie A.3.

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- Strony internetowe towarzystw naukowych dotyczących tematyki onkologicznej m.in.:
  - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*),
  - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
  - AACR (*American Association for Cancer Research*),
  - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (m.in. Amgen Inc., Bristol-Myers Squibb, Sanofi Aventis, Ebewe-Pharma, Fresenius-Kabi),
- strony internetowe wybranych agencji regulatorowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla sotorasibu przeprowadzono w lutym 2022 roku, a jego aktualizację w lipcu 2022 roku.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatora NIN + DOC wykonane przez firmę HealthQuest w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Vargatef® w terapii NDRP przeprowadzono w listopadzie 2014 roku [6].

W ramach niniejszej analizy klinicznej (analiza firmy HTA Consulting) oba wymienione powyżej przeszukania dla komparatorów zaktualizowano w lutym 2022 roku oraz w lipcu 2022 roku.

### 2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

W ramach przeszukań dla sotorasibu oraz przeszukań aktualizacyjnych pozostałych dwóch przeszukań na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### 2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [7]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [8, 9] (Aneks F.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia) [8, 9].

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? [2, 10] (Aneks F.2).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), podtyp NDRP, wcześniejsze leczenie, palenie tytoniu, występowanie mutacji KRAS/ KRAS p.G12C),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz jakości życia,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka ■■■ Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ■■■

Ekstrakcja danych dotyczących sotorasibu została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej<sup>2</sup> lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

<sup>2</sup> Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

## 2.5. Analiza statystyczna

### ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N [%]), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) lub 95-procentowego przedziału ufności [95% CI] o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (*time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) prezentowano w postaci median oraz 95-procentowego przedziału ufności [95% CI].

### PORÓWNANIE POŚREDNIE

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na jakościowym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz obu komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 716 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 550 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 29 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie nierandomizowane (CodeBreaK100) opisane w 20 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 5).

Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądów systematycznych dla SOT.

Tabela 5.  
Publikacje włączonego do analizy klinicznej badania CodeBreaK100

Lp	Publikacja	Faza badania	Typ publikacji	Referencja
1.	Skoulidis 2021a	II	Publikacja pełnotekstowa*	[13]
2.	Hong 2020	I	Publikacja pełnotekstowa	[14]
3.	Dy 2022	I/II	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[15]
4.	Li 2021	II	Abstrakt konferencyjny	[16]
5.	Skoulidis 2021b	II	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjna	[17]
6.	Skoulidis 2021c	II	Abstrakt konferencyjny	[18]
7.	Ramalingam 2021	II	Abstrakt konferencyjny	[19]
8.	Schuler 2021a	II	Abstrakt konferencyjny	[20]
9.	Schuler 2021b	II	Abstrakt konferencyjny	[21]
10.	Sidaway 2021	II	Abstrakt konferencyjny	[22]
11.	Spira 2021	II	Poster konferencyjny	[23]
12.	Brak autora 2021	II	Abstrakt i poster konferencyjny	[24]
13.	NCT03600883	I/II	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[25]
14.	EUCTR 2018-001400	I/II	Raport ze strony <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	[26]
15.	EMA 2022	II	Raport agencji EMA dotyczący sotorasibu	[27]





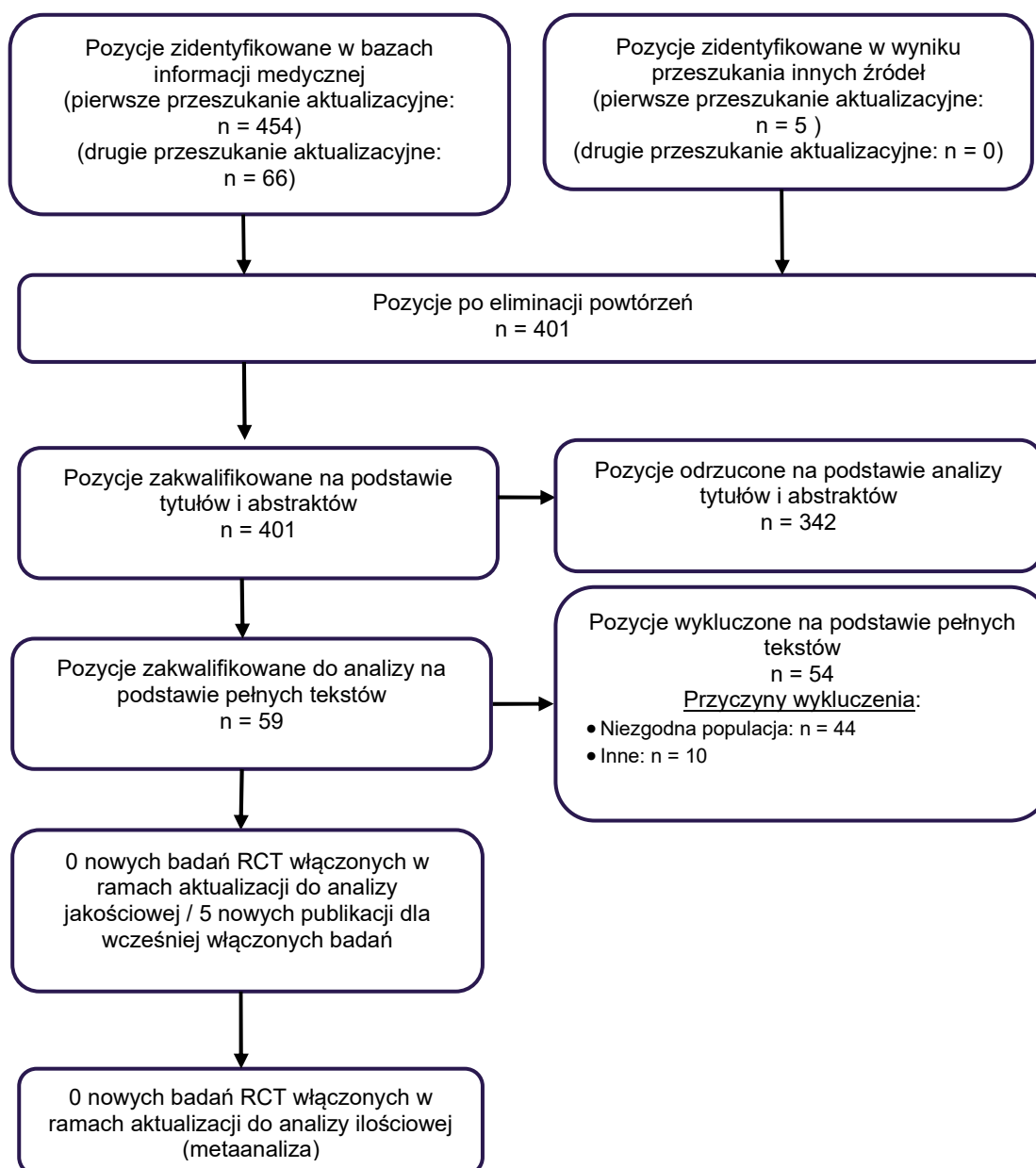
Badanie	Publikacja	Ref.
GALAXY-1	Ramalingam 2015*	[36]
	Raport z clinicaltrials.gov: NCT01348126	[37]
OAK	Rittmeyer 2017*	[38]
	Raport z clinicaltrials.gov: NCT02008227	[39]
	Raport agencji EMA z 2017 roku dotyczący produktu Tecentriq (atezolizumab)	[40]

Brak zidentyfikowanych badań dla NIN + DOC.

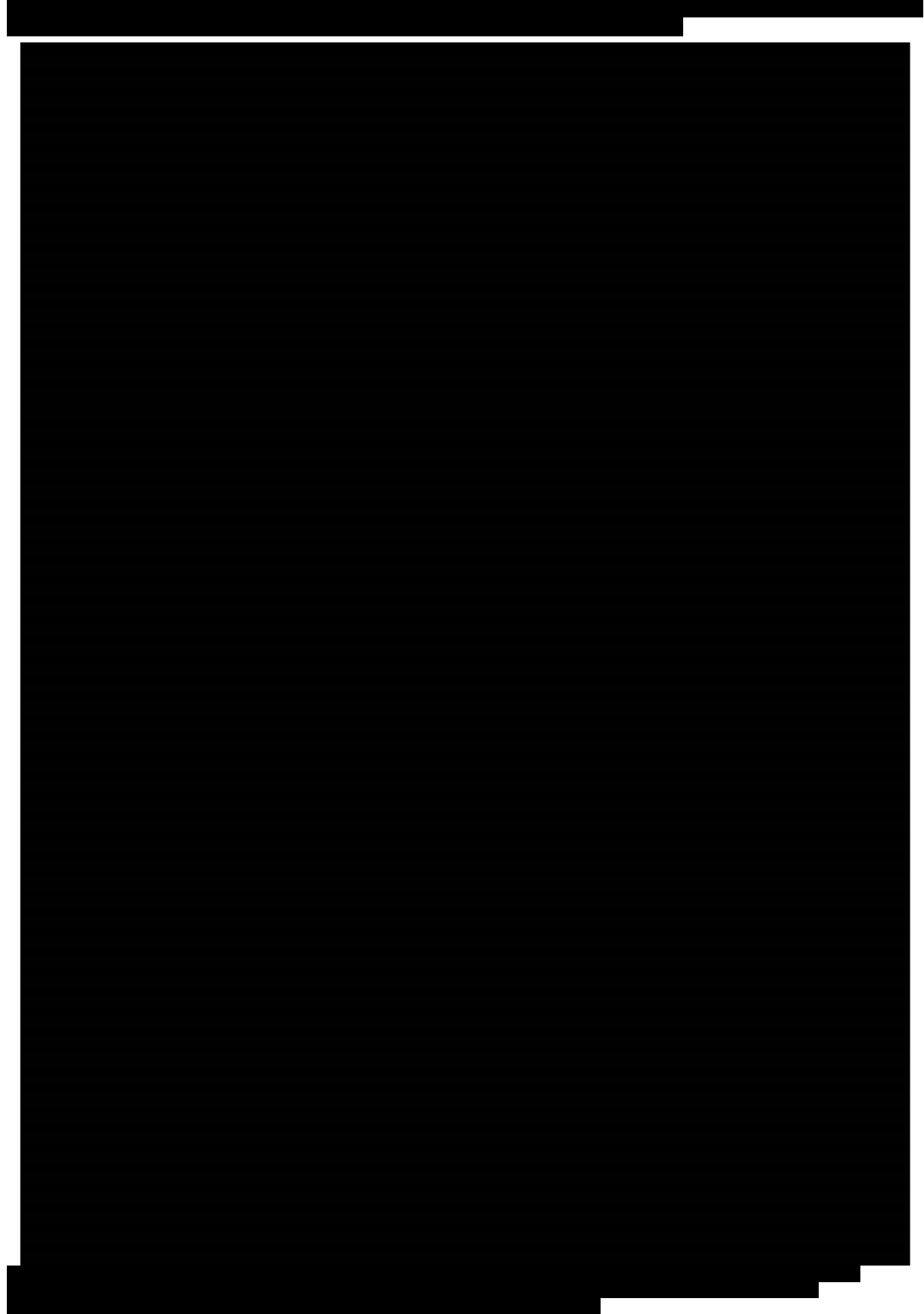
\*Publikacja główna.

## Rysunek 2.

Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej



**Rysunek 3.**



### 3.3. Przeszukanie dla NIN + DOC

Spośród 9 publikacji włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniło jedno badanie randomizowane LUME-Lung1 (Tabela 7), które opisano w 2 publikacjach [41]. W toku prac nad analizą kliniczną w lutym 2022 roku, a następnie w lipcu 2022 roku dokonano aktualizacji opisanego powyżej przeszukania. W jej wyniku zidentyfikowano 222 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Do dalszej analizy na podstawie tytułów i abstraktów włączono 172 pozycje, a do analizy w oparciu o pełne teksty 11 publikacji. W ramach przeprowadzonej aktualizacji nie odnaleziono żadnego nowego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Zidentyfikowano natomiast 2 dodatkowe publikacje do badania LUME-Lung1 (Rysunek 4).

Ostatecznie do analizy klinicznej dla komparatora NIN + DOC włączono zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego firmy HealthQuest badanie LUME-Lung1 opisane w 4 publikacjach (Rysunek 5, Tabela 7).

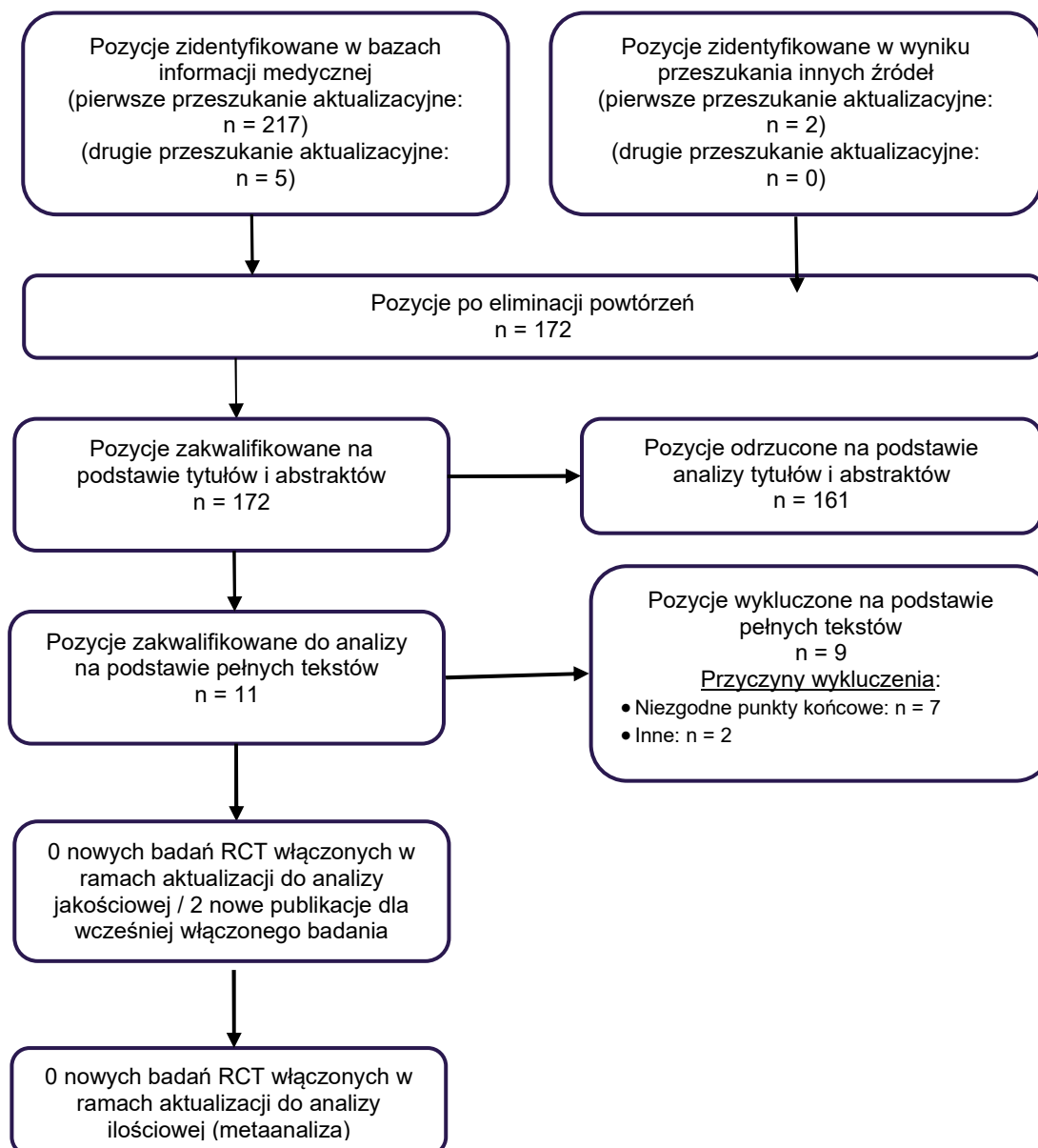
**Tabela 7.**  
**Publikacje włączonego do analizy klinicznej badania LUME-Lung1**

<b>Publikacja</b>	<b>Typ publikacji</b>	<b>Referencja</b>
<b>Reck 2014</b>	Publikacja pełnotekstowa*	[42]
<b>Novello 2015</b>	Publikacja pełnotekstowa	[43]
<b>Raport z clinicaltrials.gov NCT00805194</b>		[44]
<b>Raport agencji EMA z 2014 roku dotyczący produktu Varfgatef (nintedanib)</b>		[45]

\*Publikacja główna.

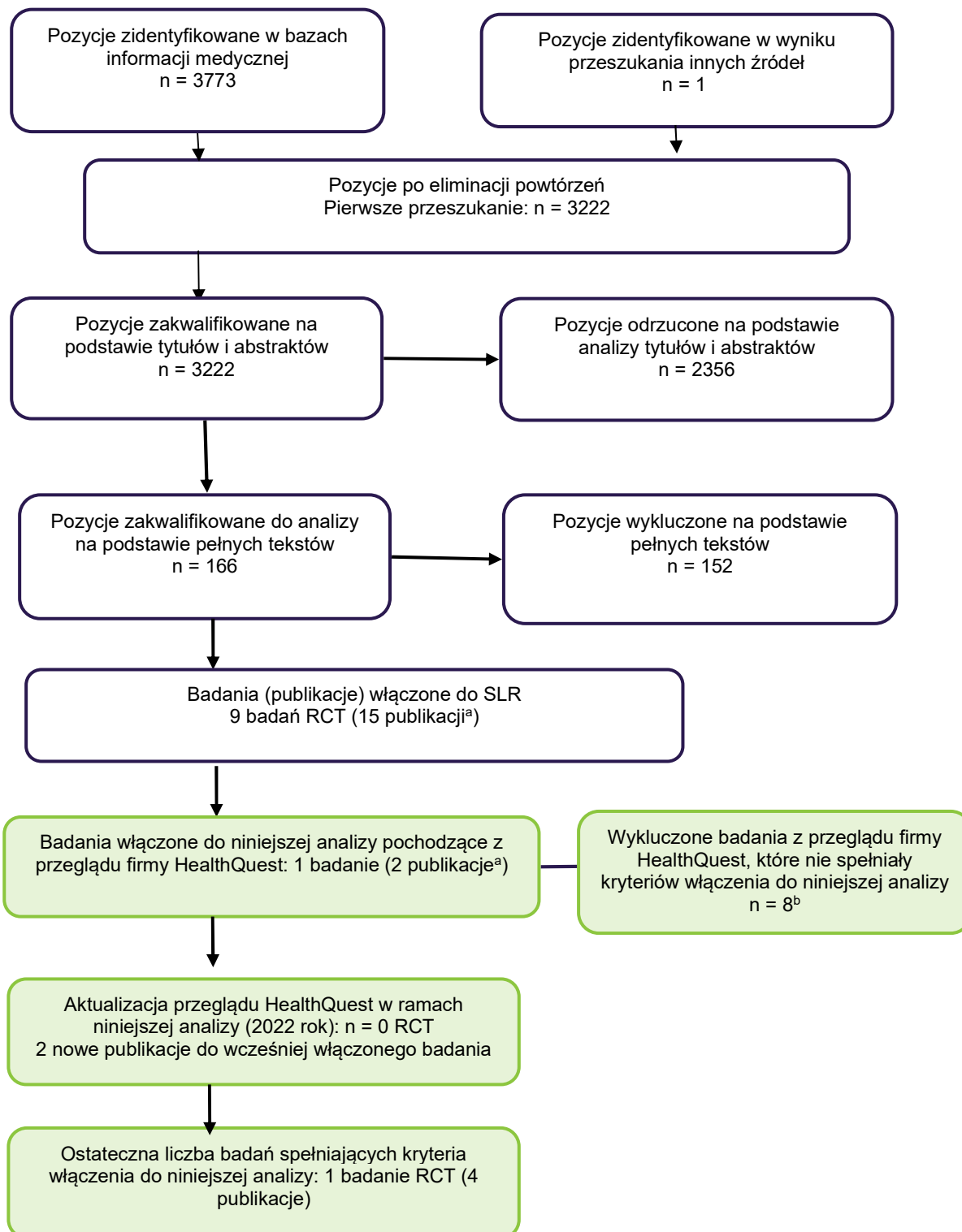
## Rysunek 4.

Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne przeglądu systematycznego firmy HealthQuest przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej



## Rysunek 5.

Schemat selekcji badań do porównania SOT z komparatorem NIN + DOC w oparciu o przegląd systematyczny firmy HealthQuest oraz jego przeszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej



a) Jedna publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji na etapie weryfikacji minimalnych wymagań dotyczących analizy dotyczących wniosków o refundację.

b) Szczegółowa lista 8 wykluczonych badań znajduje się w Aneksie (Aneks A.3.4, Tabela 84.).



## 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

### 3.4.1. Badanie dla interwencji

Badanie CodeBreak100 to będąca w toku, wielośrodkowa, nierandomizowana otwarta próba kliniczna I oraz II fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SOT stosowanego u pacjentów z nowotworami litymi (w tym m.in. NDRP, z rakiem jelita grubego oraz rakiem trzustki) z obecnością mutacji KRAS p.G12C.

W ramach I fazy badania uwzględniono 4 kohorty pacjentów stosujące 4 różne dawki SOT w postaci tabletek podawanych doustnie (180/360/720 i 960 mg doustnie raz dziennie). Zgodnie z najnowszymi danymi (doniesienie Dy 2022) w I fazie badania CodeBreak100 uwzględniono 48 pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C otrzymujących zarejestrowaną dawkę SOT tj. 960 mg/dzień, będących po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.

Natomiast w ramach II fazy badania CodeBreak100 uwzględniono 126 pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C otrzymujących zarejestrowaną dawkę SOT tj. 960 mg doustnie raz dziennie, będących po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej (Rysunek 6). Leczenie SOT stosowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta.

Dostępna jest odrębna charakterystyka 174 pacjentów z analizy zbiorczej leczonych SOT w dawce 960 mg/dzień biorących udział w I oraz II fazie badania oraz charakterystyka 126 pacjentów biorących udział wyłącznie w II fazie badania. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wynosi 15,3 miesiąca dla II fazy badania i 24,9 miesiąca dla analizy uwzględniającej pacjentów z I i II fazy badania (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Dostępność charakterystyk i wyników z poszczególnych faz badania CodeBreak100

Faza badania	Mediana OB / cut off	N	Charakterystyka	Wyniki			
				OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Bezpieczeństwo
I	bd / VI 2020 roku	34	x	x	x	√	x
II	9,3 mies./IX 2020 roku	126	√	√	√	√	x
	12,2 mies. / XII 2020 roku			x	√	√	x
	15,3 mies. / III 2021 roku			√	√	√	√
	15,3 mies. / VI 2021 roku			46 <sup>a</sup>	x	x	√ <sup>a</sup>
<b>I +II</b>	24,9 mies. / II 2022 roku	174	√	√	√	√	√

OB. – okres obserwacji;

a) Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Kryteria włączenia do badania CodeBreaK100 dla pacjentów z NDRP niezależnie od fazy badania obejmowały występowanie mierzalnego (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z obecną mutacją KRAS p.G12C (obecność mutacji potwierdzona w laboratorium centralnym). Ponadto:

- Do I fazy badania włączano pacjentów po co najmniej 1 uprzedniej linii leczenia właściwej dla ich stanu chorobowego, określonej dla pacjentów z NDRP jako chemioterapia skojarzona oparta na pochodnych platyny i/lub terapię ukierunkowaną, w tym immunoterapia. Kryterium włączenia do fazy I był stan sprawności ECOG wynoszący 0–2.
- Kryterium kwalifikacji do fazy II było stosowanie 1–3 uprzednich linii leczenia systemowego z zastosowaniem immunoterapii (leki anty-PD-1, anty-PD-L1) i/lub chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub terapii skojarzonej, złożonej z immunoterapii i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Do fazy II włączano pacjentów o stanie sprawności z ECOG równym 0 lub 1.

Mediana wieku pacjentów z NDRP włączonych do II fazy badania CodeBreaK100 wynosiła 64 lata. W badaniu uczestniczyli w większości pacjenci rasy białej (82%) oraz pacjenci wcześniej palący papierosy (81%). W znacznym stopniu populacja badania CodeBreaK100 to pacjenci z NDRP o typie gruczolakoraka (95%) i z przerzutami odległymi (97%). Przerzuty do mózgu stwierdzono u 21% pacjentów. Większość tj. 70% pacjentów biorących udział w badaniu CodeBreaK100 charakteryzowało się stanem sprawności wg ECOG równym 1. Największy odsetek pacjentów stosował wcześniej tylko jedną linię leczenia (43%), pacjentów stosujących wcześniej dwie linie leczenia było 35%, a pacjentów po 3 liniach leczenia było 22%. Niemal wszyscy pacjenci stosowali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (91%) lub leczenie anty-PD-1 lub anty-PDL-1 (92%). Pacjenci stosujący wcześniej oba typy leczenia stanowili 81% całej populacji badania. U 20% pacjentów zastosowano antyangiogenne przeciwciała monoklonalne.

Dostępna charakterystyka 174 pacjentów z analizy zbiorczej (48 pacjentów z fazy I 126 pacjentów z II fazy) zawierała informacje dotyczące średniego wieku pacjentów, wcześniejszego palenia tytoniu oraz wcześniejszego leczenia. Z danych pochodzących z publikacji Hong 2020 wynika, że większość pacjentów z NDRP stosujących różne dawki SOT charakteryzowało się ECOG równym 1 (64%) i ECOG równym 0 (31%), a u 6% stan sprawności wg ECOG wynosił 2. We wszystkich tych aspektach populacja z I i II fazy była zbliżona do populacji obejmującej pacjentów z II fazy badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym I fazy badania CodeBreaK100 była ocena bezpieczeństwa, a w badaniu II fazy ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez zaślepioną niezależną komisję centralną. W badaniu II fazy oceniano także czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite pacjentów, bezpieczeństwo oraz jakość życia chorych. Analizę odpowiedzi na leczenie i progresji choroby przeprowadzono u pacjentów, u których występowała choroba mierzalna (124 pacjentów, analiza mITT). Analiza przeżycia całkowitego i bezpieczeństwa leczenia obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania (analiza ITT).



Wybór badania SELECT-1 do porównania pośredniego z wynikami badania CodeBreaK100 był poprzedzony oceną homogeniczności i dostępności wyników skuteczności dla DOC. Badanie SELECT-1 zostało uznane za najbardziej zbliżone spośród 4 włączonych do analizy badań dla DOC pod względem charakterystyk populacji do badania CodeBreaK100. SELECT-1 obejmowało wyłącznie populację z obecnością mutacji KRAS. W badaniu były dostępne wyniki wraz z krzywymi Kaplana-Meiera dla OS i PFS. W drugim zidentyfikowanym badaniu dotyczącym DOC, które uwzględniało wyłącznie pacjentów z obecnością mutacji KRAS (Blumenschein 2015) nie uzyskano mediany OS, co uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego. W przypadku pozostałych badań dla DOC powodem wykluczającym ich z możliwości włączenia do porównania pośredniego [redacted] był brak dostępności krzywych Kaplana-Meiera dla OS lub PFS [11].

Badanie SELECT-1 spośród zidentyfikowanych badań dla DOC było najbardziej zbliżone do badania CodeBreaK100 pod względem charakterystyki populacji. Niemniej oba badania cechowała pewna heterogeniczność w tym obszarze. W badaniu CodeBreaK100 u wszystkich pacjentów obecna była mutacja KRAS p.G12C, natomiast w badaniu SELECT-1 u wszystkich pacjentów występowała mutacja KRAS, w tym u 42% była obecna mutacja KRAS p.G12C. W badaniu CodeBreaK100 pacjenci otrzymywali od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia, w tym w 2. linii leczonych było 35% pacjentów, a w badaniu SELECT-1 wszyscy pacjenci byli leczeni w 2. linii (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreaK100 i SELECT-1 [redacted]

Kryterium	CodeBreaK100	SELECT-1
Metodyka badania	Nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Randomizowane badanie kliniczne
Faza badania	I i II <sup>a</sup>	III
Etap badania	W toku	Badanie zakończone
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) oceniona przez niezależną komisję	Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza
Okres obserwacji (mediana)	9,3 mies. (faza II) 12,2 mies. (faza II) 15,3 mies. (faza II) 24,9 mies. (faza I/II)	4,2 mies. dla PFS 12,2 mies. dla OS

a) [redacted] wykorzystano wyniki II fazy badania CodeBreaK100.

Tabela 10.

Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań CodeBreak100 i SELECT-1 [REDACTED] odnośnie do charakterystyki populacji

Charakterystyka	CodeBreak100	SELECT-1
Schemat	SOT	DOC <sup>a</sup>
Liczba pacjentów	126	256
Wiek w latach: mediana (zakres)	64 (37–80)	61 (34–81)
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	12%
	W przeszłości	81%
	Nigdy	5%
	Brak danych	2%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	30%
	1	70%
Odsetek pacjentów z mKRAS	100%	100%
Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C	100%	42%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	1%
	Gruzołowy	95%
	Wielkokomórkowy	2%
	Inne	2%
Choroba przerzutowa (%)	TAK	96%
	NIE	4%
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	43%
	2	35%
	3	22%
Wcześniejsze leczenie (%)	Chemioterapia	91%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	90%
	Inhibitory punktów kontrolnych	92%
	Anty-PD-1 lub anty PD-L1	91%

a) W badaniu porównywano selumety nib+ DOC vs DOC, ale ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono charakterystykę pacjentów z ramienia DOC.

Tabela 11.

Charakterystyka pacjentów z badania CodeBreak100 [REDACTED] i SELECT-1 dla porównania SOT vs DOC [REDACTED]

Charakterystyka	SOT		DOC
	CodeBreak100	[REDACTED]	SELECT-1
Stan sprawności wg ECOG równy 0 (vs 1)	70%	[REDACTED]	59%
Wiek w latach (średnia)	62,9	[REDACTED]	60,9
Przerzuty w momencie rozpoczęcia badania	97%	[REDACTED]	96%
Odsetek pacjentów palących tytoń	93%	[REDACTED]	92%

### 3.4.2.2. PORÓWNANIE BADAŃ DLA SOT VS DOC

W ramach uzupełnienia wyników powyższego porównania SOT vs DOC [REDACTED] przeprowadzono także zestawienie jakościowe wyników badań dla obu terapii.

Dwa spośród 4 zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych dla DOC tj. badanie SELECT-1 i OAK były badaniami III fazy, a dwa pozostałe (Blumenschein 2015 i GALAXY-1) były badaniami fazy II. Mediana okresu obserwacji wahała się w badaniach dla DOC w granicach 3,7 mies. do 21 mies., podczas gdy w badaniu dla SOT było to od 9,3 do 24,9 miesiąca (Tabela 12). W badaniu dla SOT wzięło udział 126 (faza II) i 174 (faza I + II) pacjentów, natomiast liczebność pacjentów w grupach DOC wynosiła od 43 do 425 pacjentów.

W żadnym z badań dla DOC nie było dostępnych odrębnych wyników dla populacji pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C stanowiących populację docelową niniejszej analizy. W dwóch badaniach dla DOC (SELECT-1 i Blumenschein 2015) brali udział pacjenci z obecnością mutacji KRAS. W badaniach GALAXY-1 i OAK pacjenci z obecnością mutacji KRAS stanowili 8–25% populacji, aczkolwiek dostępne są odrębne wyniki dla tej podgrupy pacjentów.

Badanie CodeBreaK100 było badaniem obejmującym populację pacjentów po co najmniej jednej uprzedniej linii leczenia (43% pacjentów było leczonych jedną wcześniejszą terapią, pozostali pacjenci 2–3 wcześniejszymi liniami leczenia). W 4 badaniach dla DOC włączano pacjentów po wyłącznie jednej uprzedniej linii leczenia. W badaniu OAK w większości pacjenci stosowali jedną uprzednią linię leczenia (75%), a u 25% pacjentów zastosowano dwie wcześniejsze linie leczenia (Tabela 13).

Odnotowano pewną heterogeniczność pomiędzy badaniem CodeBreaK100 a badaniami dla DOC odnośnie do informacji dotyczącej wcześniej stosowanej immunoterapii. W badaniu CodeBreaK100 wcześniejszą immunoterapię otrzymywało 92% pacjentów (Tabela 13). W badaniach SELECT-1, Blumenschein 2015 podano informację, że żaden z pacjentów nie stosował wcześniej tego typu leczenia. W pozostałych badaniach nie podano informacji dotyczącej uprzedniego stosowania immunoterapii. Należy jednak podkreślić, że daty zarejestrowania przez EMA i FDA leków immunoterapeutycznych we wskazaniu obejmującym pierwszą linię NDRP (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) obejmują lata 2015–2018 [46–48], natomiast wszystkie badania dla DOC zostały przeprowadzone w latach 2015–2017. Brak immunoterapii w leczeniu pacjentów biorących udział w badaniach dla DOC można więc tłumaczyć małą powszechnością stosowania tego typu leczenia w okresie przeprowadzenia ww. badań wynikającą z niedawnej ich rejestracji lub nawet przeprowadzenia badań jeszcze przed rejestracją.

W badaniu CodeBreaK100 oraz w 4 włączonych badaniach dla DOC dostępne były wyniki w postaci median OS, PFS oraz odsetka pacjentów z ORR. Przy czym:

- w badaniu CodeBreaK100 wszystkie wyniki dotyczyły pacjentów z obecnością mutacji KRAS pG12C,

- w badaniach SELECT-1 i Blumenschein 2015 wszystkie wyniki dotyczyły populacji pacjentów z obecnością mutacji KRAS (różne podtypy tej mutacji),
- w badaniach GALAXY-1 i OAK dostępne były wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji KRAS (Tabela 14, Tabela 15).

Należy zaznaczyć, że w żadnym z badań dla DOC nie było dostępnych odrębnych wyników dla populacji pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C stanowiących populację docelową niniejszej analizy. Niemniej, jak wykazano we wstępnej analizie klinicznej uwzględnionej w dokumencie APD (Rozdz. 6) [1] pacjenci z obecnością mutacji KRAS p.G12C oraz z obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C mają podobną charakterystykę i uzyskują zbliżone wyniki leczenia. Zatem można przyjąć, że porównanie skuteczności interwencji w populacji KRAS p.G12C z komparatorem stosowanym w populacji z mutacją KRAS nie jest obciążone ograniczeniem wynikającym z heterogeniczności populacji pacjentów.

Podsumowując, największą heterogeniczność pomiędzy badaniem CodeBreaK100 a zidentyfikowanymi badaniami dla DOC zaobserwowano w obszarze charakterystyki pacjentów odnośnie do przebytego wcześniej leczenia – zarówno liczby poprzednich linii leczenia jak i odsetka pacjentów, którzy stosowali wcześniej immunoterapię. Pacjenci z badania dla SOT byli bardziej przeleczeni, tj. otrzymywali SOT w 2-giej ale i dalszych liniach leczenia w porównaniu z chorymi leczonymi w badaniach dla DOC (w których DOC był podawany głównie w 2. linii).

Pod względem populacji i dostępności punktów końcowych najbardziej zbliżone do badania CodeBreaK100 były badania SELECT-1 i Blumenschein 2015. Pozostałe 2 badania (GALAXY-1, OAK) przedstawiały ograniczone dane dotyczące pacjentów z obecnością mutacji KRAS. Pomimo wymienionych powyżej różnic między badaniem CodeBreaK100 i badaniami dla DOC postanowiono przeprowadzić zestawienie jakościowe dla SOT i DOC, mając na uwadze, że porównanie będzie oparte o najlepsze dostępne dowody.

**Tabela 12.**  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreak100 i badań dla DOC

Kryterium	CodeBreak100	SELECT-1	Blumenschein 2015	GALAXY-1	OAK
Metodyka badania	Nierandomizowane bez grupy kontrolnej	RCT	RCT	RCT	RCT
Faza badania	I i II	III	II	II	III
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) oceniona przez niezależną komisję	Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza	Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie całkowite
Okres obserwacji <sup>a</sup>	9,3 mies. (faza II) 12,2 mies. (faza II) 15,3 mies. (faza II) 24,9 mies. (faza I/II)	4,2 mies. (0,3–11,1) <sup>b,c</sup> 12,2 mies. (8,1–16,8) <sup>b,d</sup>	3,7 mies. (0–11) <sup>e</sup>	bd	21 mies. (bd)

a) W badaniach dla DOC przedstawiono dane dotyczące okresu obserwacji w ramieniu DOC lub w przypadku braku dostępności takich danych - całym badaniu (mediana (zakres)).

b) Mediana (IQR).

c) Dla analizy PFS.

d) Dla analizy OS.

e) W raporcie z clinicaltrials.gov NCT01362296 podano informację o maksymalnej obserwacji wynoszącej 22 miesiące.

**Tabela 13.**  
Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań CodeBreak100 i badań dla DOC

Kryterium	CodeBreak100*	SELECT-1	Blumenschein 2015	GALAXY-1	OAK	
Liczebność pacjentów	126 (faza II) 174 (faza I/II)	256	43	188	425	
Wiek w latach: mediana (zakres)	64 (37–80)	61 (34–81)	63 (34–79)	59,9 (9,13) <sup>a</sup>	64 (34–85)	
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	12% (faza II) 10% (faza I/II)	24%	Obecnie lub w przeszłości: 77%	16%	
	W przeszłości	81% (faza II) 82% (faza I/II)	68%		67%	
	Nigdy	5% (faza I) 6% (faza I/II)	8%	23%	17%	
	Brak danych	2%	0	0	0 vs 0	0
Stan sprawności wg	0	30%	41%	19%	38%	38%



	Kryterium	CodeBreaK100*	SELECT-1	Blumenschein 2015	GALAXY-1	OAK
<b>ECOG (%)</b>	<b>1</b>	70%	59%	79%	61%	62%
	<b>2</b>	0%	0%	2%	<1% <sup>c</sup>	0%
<b>Typ histologiczny nowotworu (%)</b>	<b>Rak gruczołowy</b>	95%	95% (rak niepłaskonabłonkowy)	98%	68%	74% (rak niepłaskonabłonkowy)
	<b>Rak wielkokomórkowy</b>	2%		0	bd	
	<b>Rak płaskonabłonkowy</b>	1%	6%	2%	bd	26%
	<b>Rak oskrzelowo-pęcherzykowy</b>	2%	0%	bd	bd	0%
<b>Odsetek pacjentów z mutacją KRAS</b>		100%	100%	100%	25%	8%
<b>Odsetek pacjentów z mutacją KRAS p.G12C</b>		100%	42%	40%	bd	bd
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)</b>	<b>1</b>	43%	100%	100%	100%	75%
	<b>2</b>	35%	0%	0%	0%	25%
	<b>3</b>	22%	0%	0%	0%	0%
<b>Typ wcześniejszego leczenia (%)</b>	<b>Chemioterapia</b>	91%	100%	100%	100%	100%
	<b>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny</b>	90% (faza II) 93% (faza I/II)	100%	bd	96%	100%
	<b>Inhibitory punktów kontrolnych</b>	92%	0%	Immunoterapia: 0%	0%	bd
	<b>Anty-PD-1 lub anty PD-L1</b>	91% (faza II) 90% (faza I/II)	0%		0%	bd
	<b>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i anty-PD-1 lub anty-PD-L1</b>	81% (faza II) 83% (faza I/II)	0%	bd	bd	bd
	<b>Antyangiogenne przeciwciała monoklonalne</b>	20%	0%	bd	bd	bd

\*Przedstawiano dane dla II fazy badania, chyba, że opisano dokładnie o którą fazę badania chodzi.  
a) Średnia (SD).

Tabela 14.

Ocena homogeniczności zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych badań CodeBreaK100 i badań dla DOC – analiza skuteczności

Punkt końcowy	CodeBreaK100	SELECT-1	Blumenschein 2015	GALAXY-1	OAK
<b>Populacja z obecnością mutacji KRAS</b>					
Mediana OS	x	√	√	√	√
Mediana PFS	x	√	√	√	x
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	x	√	√	x	x
<b>Populacja z obecnością mutacji KRAS p.G12C</b>					
Mediana OS	√	x	x	x	x
Mediana PFS	√	x	x	x	x
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	√	x	x	x	x

Tabela 15.

Ocena homogeniczności zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych badań CodeBreaK100 i badań dla DOC – analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	CodeBreaK100	SELECT-1	Blumenschein 2015	GALAXY-1	OAK
<b>Populacja ogółem (ITT, w tym z mutacją KRAS, bez mutacji KRAS lub nieznanym statusem mutacji KRAS)</b>					
AE niezależnie od stopnia	x	x	x	√	√
TRAE niezależnie od stopnia	x	x	x	x	x
TRAE 3.st.	x	x	x	√	√
TRAE 4.st.	x	x	x	x	x
TRAE ≥3.st.	x	x	x	x	x
<b>Populacja z obecnością mutacji KRAS</b>					
AE niezależnie od stopnia	x	√	x	x	x
TRAE niezależnie od stopnia	x	x	√	x	x
TRAE 3.st.	x	x	√	x	x

Punkt końcowy	CodeBreaK100	SELECT-1	Blumenschein 2015	GALAXY-1	OAK
TRAE 4.st.	x	x	√	x	x
TRAE ≥3.st.	x	√	√	x	x
<b>Populacja z obecnością mutacji KRAS p.G12C</b>					
AE niezależnie od stopnia	√	x	x	x	x
TRAE niezależnie od stopnia	√	x	x	x	x
TRAE 3.st.	√	x	x	x	x
TRAE 4.st.	√	x	x	x	x
TRAE ≥3.st.	√	x	x	x	x

### 3.4.2.3. PORÓWNANIE BADAŃ DLA SOT VS NIN + DOC

Dla porównania jakościowego SOT z terapią skojarzoną NIN + DOC włączono badania CodeBreaK100 oraz badanie LUME-Lung1.

Terapia NIN w skojarzeniu z DOC jest zgodnie z aktualną sytuacją refundacyjną finansowana we wskazaniu obejmującym 2. linię leczenia NDRP o histologii raka gruczołowego lub z przewagą gruczolakoraka. W związku z powyższym w analizie homogeniczności uwzględniono wyłącznie opis podgrupy pacjentów odpowiadający wskazaniu refundacyjnemu, a więc pacjentów z rakiem gruczołowym lub o przewadze gruczolakoraka.

Badania różniły się pod względem liczebności pacjentów. W badaniu CodeBreaK100 brało udział 126 pacjentów, natomiast w badaniu LUME-Lung1 uczestniczyło 322 pacjentów. Mediana wieku pacjentów z badania CodeBreaK100 była nieco wyższa w porównaniu z pacjentami z rakiem gruczołowym w badaniu LUME-Lung1 (64 lata vs 59 lat). Pod względem pozostałych charakterystyk pacjentów obie populacje były porównywalne.

W badaniu dla SOT CodeBreaK100 najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji z dostępnymi wynikami dla podgrupy pacjentów leczonych w 2. linii wyniosła 15,3 mies. W badaniu LUME-Lung1 obejmującym wyłącznie pacjentów leczonych w 2. linii najdłuższa dostępna mediana obserwacji wynosiła 31,7 mies. (Tabela 16).

Największą heterogeniczność w charakterystyce pacjentów z porównywanych badań zaobserwowano w odniesieniu do informacji o obecności mutacji KRAS. W badaniu CodeBreaK100 wszyscy pacjenci charakteryzowali się obecnością mutacji KRAS p.G12C. W przypadku badania LUME-Lung1 nie podano informacji o występowaniu mutacji KRAS u pacjentów, w tym także o wykonaniu badania w kierunku obecności tej mutacji. Niemniej ze względu na znane rozpowszechnienie mutacji KRAS i KRAS pG12C<sup>3</sup> wśród pacjentów z NDRP można przyjąć, że tacy pacjenci również brali udział w badaniu LUME-Lung1.

W badaniu LUME-Lung1 pacjenci byli po jednej uprzedniej linii leczenia – w II fazie badania CodeBreaK100 w 2. linii leczenia było 43% chorych, a resztę stanowili pacjenci w 3. lub 4. linii leczenia. Dostępność danych dotyczących podgrupy pacjentów z badania CodeBreaK100 leczonych w 2. linii umożliwiła przeprowadzenie jakościowego porównania pośredniego dla populacji homogenicznych pod względem liczby uprzednio stosowanych terapii (tj. po jednej linii).

W badaniu CodeBreaK100 około 90% pacjentów przyjęło uprzednio leczenie z zastosowaniem anty-PD-1 lub anty-PD-L1. Pacjenci z badania LUME-Lung1 nie przyjmowali wcześniej immunoterapii, co jednak może być spowodowane faktem, że leki immunoterapeutyczne w leczeniu pierwszej linii

<sup>3</sup> Według danych literaturowych mutacja w genie KRAS występuje u około 25–33% pacjentów z NDRP [49–53]. Natomiast mutacja KRAS pG12C występuje u około 13% pacjentów z NDRP [54].

NDRP zostały zarejestrowane w latach 2015–2018 [46–48], a więc po dacie zakończenia (rok 2014) badania LUME-Lung1 (Tabela 17).

W badaniu CodeBreaK100 oraz badaniu LUME-Lung1 dostępne były dotyczące najważniejszych punktów końcowych tj. OS, PFS. W przypadku bezpieczeństwa w obu badaniach dostępne były szczegółowe dane dotyczące AE raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia. W badaniu LUME-Lung1 nie było dostępnych danych dotyczących zdarzeń uznanych za związane z leczeniem, stąd w analizie bezpieczeństwa możliwe było jedynie zestawienie ww. AE raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia (Tabela 18).

Pomimo występowania wyżej wymienionych heterogeniczności względem badania CodeBreaK100 badanie LUME-Lung1 stanowi najlepsze dostępne źródło danych dla komparatora NIN + DOC, stąd zdecydowano o przeprowadzeniu, w oparciu o to źródło, zestawienia jakościowego SOT vs NIN + DOC.

**Tabela 16.**  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreaK100 i LUME-Lung1

Kryterium	CodeBreaK100	LUME-Lung1
<b>Metodyka badania</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Randomizowane badanie kliniczne
<b>Faza badania</b>	I i II	III
<b>Etap badania</b>	W toku	Badanie zakończone
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) oceniona przez niezależną komisję	Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję
<b>Okres obserwacji (mediana)</b>	15,3 mies. (faza II) <sup>a</sup>	31,7 mies.

a) Okresy obserwacji, dla których dostępne są wyniki dla podgrupy pacjentów leczonych wyłącznie w 2. linii, a więc odpowiadające populacji badania LUME-Lung1.

**Tabela 17.**  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki badań CodeBreaK100 i LUME-Lung1

Charakterystyka	CodeBreaK100* (faza II)	LUME-Lung1**
<b>Schemat</b>	SOT	NIN + DOC
<b>Liczebność pacjentów</b>	126	322
<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	64 (37–80)	58,5 (bd) <sup>b</sup>
<b>Palenie tytoniu (%)</b>	<b>Obecnie</b>	12%
	<b>W przeszłości</b>	81%
	<b>Nigdy</b>	5%
	<b>Brak danych</b>	2%
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>	30%
	<b>1</b>	70%

Charakterystyka	CodeBreaK100* (faza II)	LUME-Lung1**
Odsetek pacjentów z mKRAS	100%	bd
Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C	100%	bd
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	1%
	Gruczołowy	95%
	Wielkokomórkowy	2%
	Inne	2%
Choroba przerzutowa (%)	TAK	96%
	NIE	4%
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	43%
	2	35%
	3	22%
Wcześniejsze leczenie (%)	Chemioterapia	91%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	90%
	Inhibitory punktów kontrolnych	92%
	Anty-PD-1 lub anty PD-L1	91%

\*Uwzględniono charakterystykę wszystkich pacjentów z badania CodeBreaK100. Brak charakterystyki uwzględniającej wyłącznie podgrupę pacjentów leczonych w 2. linii.

\*\*Uwzględniono charakterystykę podgrupy pacjentów z rakiem gruczołowym, a więc pacjentów objętych refundacją NIN + DOC w Polsce

a) Mediana (IQR).

b) Dane z raportu NICE.

c) Włączono także pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo)adiuwantowe (uznawano taką terapię jako linię leczenia). Brak informacji o liczbie takich pacjentów.

Tabela 18.

Ocena homogeniczności zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych badań CodeBreaK100 i LUME-Lung-1

Punkt końcowy	CodeBreaK100	LUME-Lung-1
<b>Skuteczność</b>		
Mediana OS	√	√
Mediana PFS	√	√
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	√	√
<b>Bezpieczeństwo</b>		
AE niezależnie od stopnia	√	√
TRAE niezależnie od stopnia, 3., 4, ≥3.st.	√	x

## 4. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

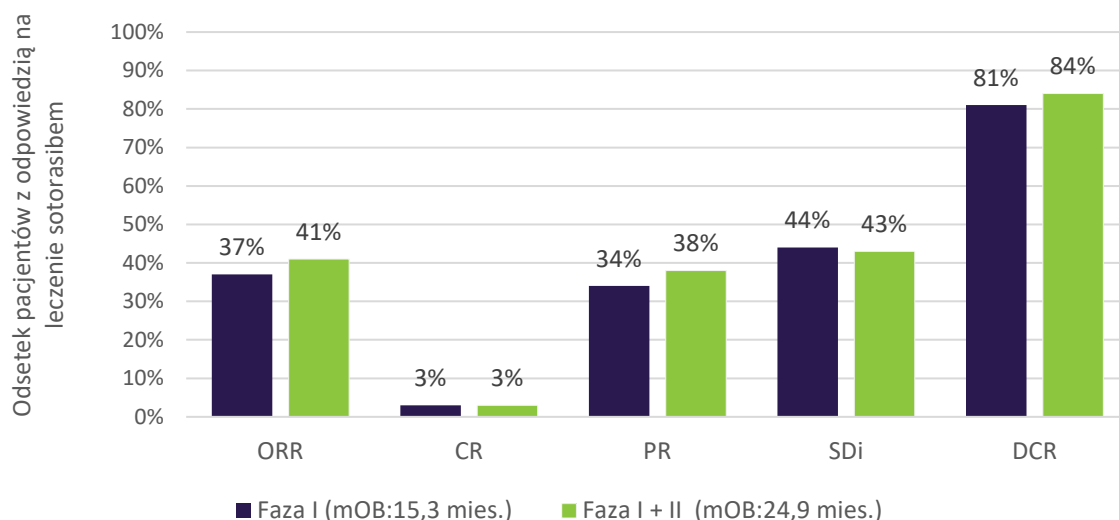
### 4.1. Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie ocenioną przez zaślepioną, niezależną komisję uzyskało 37% pacjentów uwzględnionych w II fazie badania CodeBreaK100, spośród których u 3% była to odpowiedź całkowita, a u 34% odpowiedź miała charakter częściowy. Obserwowano wysoki, bo przekraczający 80% odsetek pacjentów z kontrolą choroby definiowaną jako występowanie całkowitej/ częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby. Wyniki analizy zbiorczej dla 172 pacjentów z I i II fazy badania CodeBreaK100 dostępne dla ponad 2-letniej mediany okresu obserwacji wskazują, że w ocenie zaślepionej niezależnej centralnej komisji ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 41% chorych. Natomiast wskaźnik kontroli choroby uzyskano u aż 84% pacjentów (Wykres 1, Tabela 19).

U 51% pacjentów uwzględnionych w analizie zbiorczej odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12.mies (Tabela 20).

W ocenie zaślepionej niezależnej centralnej komisji, mediana czasu do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie pacjentów z II fazy badania wyniosła 1,4 mies., a mediana czasu jej trwania 11,1 mies. W przypadku uwzględnienia pacjentów z I i II fazy badania CodeBreaK100, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa i wynosiła 12,3 miesiąca (Tabela 21, Wykres 2).

**Wykres 1.**  
Odpowiedź na leczenie pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100 (wyniki dla fazy I oraz fazy I +II)



mOB – mediana okresu obserwacji;  
Opracowanie własne na podstawie publikacji głównej badania CodeBreaK100 oraz publikacji Dy 2022.

Tabela 19.  
Odpowiedź na leczenie pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	n/N (%)
<b>Ocena niezależnej komisji*</b>			
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	9,3 mies. <sup>a</sup>	II	46/123 (37%)
	12,2 mies. <sup>b</sup>	II	46/124 (37%)
	15,3 mies.	II	46/124 (37%)
	24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	70/172 (41%)
<b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>	9,3 mies. <sup>a</sup>	II	2/123 (2%)
	12,2 mies. <sup>b</sup>	II	3/124 (2%)
	15,3 mies.	II	4/124 (3%)
	24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	5/172 (3%)
<b>Odpowiedź częściowa (PR)</b>	9,3 mies. <sup>a</sup>	II	44/123 (36%)
	12,2 mies. <sup>b</sup>	II	43/124 (35%)
	15,3 mies.	II	42/124 (34%)
	24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	65/172 (38%)
<b>Stabilizacja choroby (SDi)</b>	9,3 mies. <sup>d</sup>	II	53/123 (43%)
	12,2 mies. <sup>b</sup>	II	54/124 (44%)
	15,3 mies.	II	54/124 (44%)
	24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	74/172 (43%)
<b>Progresja choroby (PD)</b>	9,3 mies. <sup>d</sup>	II	20/123 (16%)
	12,2 mies. <sup>b</sup>	II	20/124 (16%)
	15,3 mies.	II	20/124 (16%)
	24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	23/172 (13%)
<b>Wskaźnik kontroli choroby<sup>d</sup></b>	9,3 mies. <sup>d</sup>	II	99/123 (80%)
	12,2 mies. <sup>b</sup>	II	100/124 (81%)
	15,3 mies.	II	100/124 (81%)
	24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	144/172 (84%)
<b>Ocena badacza**</b>			
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	15,3 mies.	II	39/126 (31%)
<b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>	15,3 mies.	II	2/126 (2%)
<b>Odpowiedź częściowa (PR)</b>	15,3 mies.	II	37/126 (29%)
<b>Stabilizacja choroby (SDi)</b>	15,3 mies.	II	69/126 (55%)
<b>Progresja choroby (PD)</b>	15,3 mies.	II	15/126 (12%)
<b>Wskaźnik kontroli choroby<sup>e</sup></b>	15,3 mies.	II	108/126 (86%)

\*W publikacji głównej (dla mediany okresu obserwacji 15,3 mies.) podano również informację o braku możliwości dokonania oceny odpowiedzi na leczenie u 2n pacjentów oraz o braku oceny odpowiedzi na leczenie u innych 2 pacjentów.

\*\*W publikacji głównej (dla mediany okresu obserwacji 15,3 mies.) podano również informację o braku możliwości dokonania oceny odpowiedzi na leczenie u 2 pacjentów oraz o braku oceny odpowiedzi na leczenie u innych 1 pacjenta.

\*\*\*W publikacji Dy 2022 (dla mediany okresu obserwacji 24,9 mies.) podano również informację o braku możliwości dokonania oceny odpowiedzi na leczenie lub o braku oceny odpowiedzi na leczenie 5 pacjentów.

a) Dane pochodzą z publikacji Li 2021.

b) Dane pochodzą z raportu NICE 2022. Podano informację, że analiza dotyczy daty cut off 1 grudnia 2020 roku.

c) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

d) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

e) Definiowany jako CR + PR + SDi.



Tabela 20.

Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 mies.

Faza badania	Czas od otrzymania terapii	N	Utrzymująca się ogólna odpowiedź na leczenie n/N (%)
I +II	≥12. mies.	70	51% <sup>a</sup>

Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

Tabela 21.

Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N*	Mediana (zakres)
<b>Ocena niezależnej komisji</b>				
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	9,3 mies. <sup>a</sup>	II	46	1,35 mies. (1,2–6,1)
	12,2 mies. <sup>a</sup>	II	46	1,35 mies. (1,2–10,1)
	15,3 mies.	II	46	1,4 mies. (1,2–10,1)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	9,3 mies. <sup>a</sup>	II	46	8,4 mies. [6,9; 8,4]
	12,2 mies. <sup>a</sup>	II	46	10,0 mies. [6,9; 11,1]
	15,3 mies.	II	46	11,1 mies. [6,9; NE]
	15,3 mies. <sup>c</sup>	II	46	11,1 mies. [6,9; 15,0]
	24,9 mies. <sup>d</sup>	I + II	70	12,3 mies. [7,1; 15,0]
<b>Ocena badacza</b>				
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	II	15,3 mies.	39	11,1 mies. [8,4; 12,6]

NE – nie do oszacowania (ang. *not evaluable*)

\*N oznacza liczbę pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

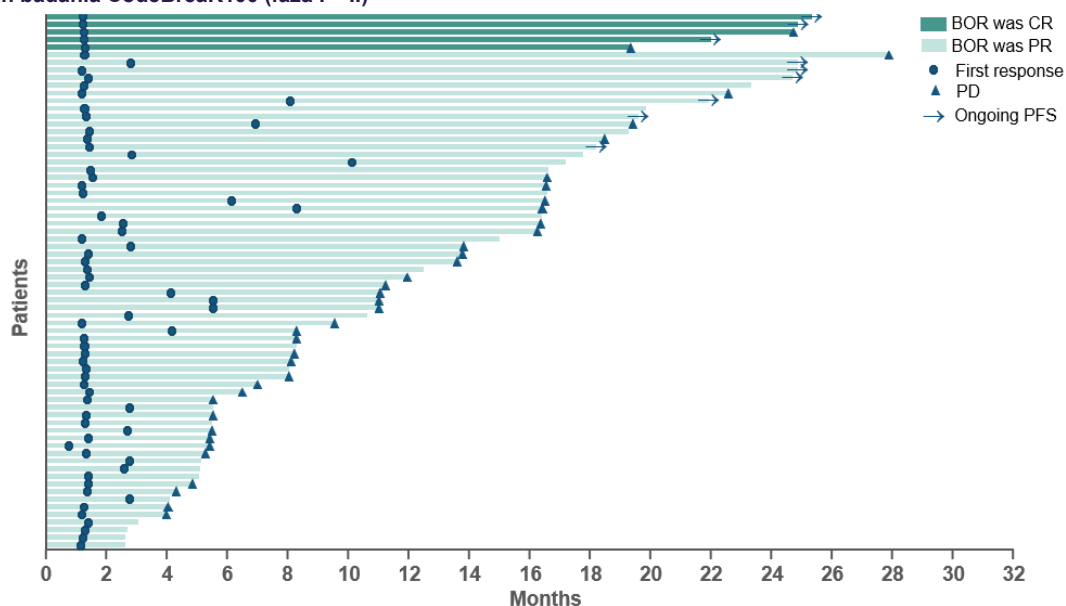
b) Dane pochodzą z raportu NICE 2022. Podano informację, że analiza dotyczy daty cut-off 1 grudnia 2020 roku.

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. Podano informację, że analiza dotyczy daty cut-off 20 czerwca 2021 roku.

d) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

Wykres 2.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (faza I + II)



BOR – najlepsza uzyskana odpowiedź (ang. *Best overall response*). Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

## 4.2. Progresja choroby

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych SOT w I i II fazie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji badania CodeBreaK100 wyniosła ponad pół roku (Tabela 22, Wykres 3).

**Tabela 22.**  
Przeżycie wolne od progresji pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100

Mediana kresu obserwacji	Faza	N	Mediana [95% CI]
9,3 mies. <sup>a</sup>	II	123	6,7 mies. [4,9; 8,1]
12,2 mies. <sup>b</sup>	II	124	6,8 mies. [5,1; 8,2]
15,3 mies.	II	124	6,8 mies. [5,1; 8,2]
24,9 mies. <sup>c</sup>	I + II	172	6,3 mies. [5,3; 8,2]

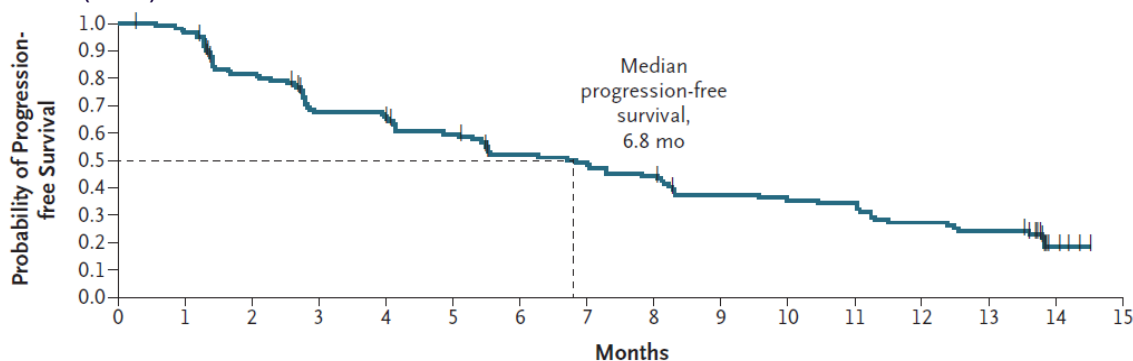
\*Ocena uwzględniająca pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez centralną, niezależną komisję.

a) Dane pochodzą z publikacji Li 2021.

b) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

c) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

**Wykres 3.**  
Przeżycie wolne od progresji pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100 (faza II)\*



\*Ocena uwzględniająca pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez centralną, niezależną zaślepioną komisję.

## 4.3. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów biorących udział w I i II fazie badania CodeBreaK100 dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wyniosła ponad rok (Tabela 23, Wykres 4).

W 12. miesiącu stosowania terapii w ramach II fazy badania odsetek pacjentów pozostających przy życiu wyniósł 51%. Dwuletnie przeżycie uwzględniające dane z analizy zbiorczej 174 pacjentów z I i II fazy badania wyniosło natomiast blisko 33% (Tabela 15).

Tabela 23.

Przeżycie całkowite pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100

Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana OS [95% CI]
9,3 mies. <sup>a</sup>	II	126	12,0 mies. [9,5; NE]
15,3 mies.	II	126	12,5 mies. [10,0; NE]
24,9 mies. <sup>b</sup>	I + II	174	12,5 mies. [10,0; 17,8]

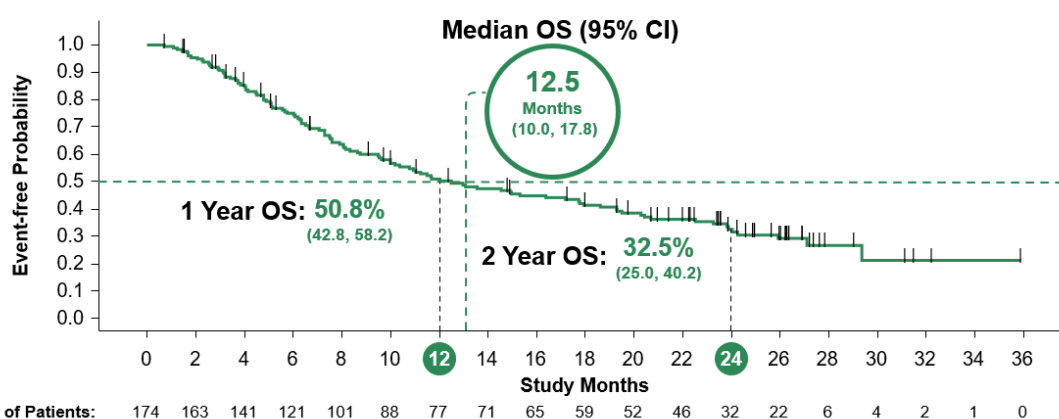
NE – nie do oszacowania (ang. *not evaluable*)

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

b) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

Wykres 4.

Przeżycie całkowite pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100 (faza I + II)



Dane pochodzą z publikacji Dy 2022. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

Tabela 24.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100

Czas od otrzymania terapii	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
<b>Faza II<sup>a</sup></b>		
3. mies.	126	90% [83, 94]
6. mies.	126	76% [67, 82]
9. mies.	126	64% [54, 71]
12. mies.	126	51% [42; 60]
<b>Faza I + II<sup>b</sup></b>		
12. mies.	174	51% [43; 58]
24. mies.	174	33% [25; 40]

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

## 4.4. Zaprzestanie terapii

W chwili odcięcia danych 15 marca 2021 roku (mediana okresu obserwacji równa 15,3 mies.) 103 pacjentów (82%) z badania zaprzestało leczenia SOT. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii

była progresja choroby (66%). Natomiast wystąpienie zdarzenia niepożądanego były powodem zaprzestania terapii jedynie u 9% pacjentów (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Zaprzestanie terapii w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)

Przyczyna zaprzestania	n/N (%)
Zaprzestanie terapii ogółem	103/126 (82%)
Zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby	83/126 (66%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	11/126 (9%)
Zaprzestanie terapii z powodu wycofania zgody	5/126 (4%)
Zaprzestanie terapii z powodu prośby pacjenta dotyczącej wdrożenia innej terapii	1/126 (1%)
Zaprzestanie terapii z powodu nieprzestrzegania zaleceń	1/126 (1%)
Zgon	2/126 (2%)

## 4.5. Zdarzenia niepożądane

U 99% pacjentów stosujących SOT w ramach II fazy badania CodeBreaK100 wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane. U 70% wystąpiły zdarzenia uznane za związane z leczeniem (TRAE). Należy jednak zauważyć, że większość TRAE miała charakter łagodny (zdarzenia 1. lub 2. stopnia). Ponadto żadne ze TRAE nie doprowadziło do zgonu pacjenta. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u połowy pacjentów, jednak SAE uznane za związane z leczeniem wystąpiły jedynie u 8% pacjentów (Tabela 26).

Najczęściej występującymi TRAE były zdarzenia takie jak:

- biegunka (32%),
- nudności (19%),
- zwiększenie stężenia aminotransferaz, zarówno alaninowej jak i asparaginianowej (w obu przypadkach 15%),
- zmęczenie (11%; Tabela 27).

Wyniki dotyczące TRAE dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 24,9 mies.) uwzględniającego łącznie pacjentów z I i II fazy badania były zbliżone do tych wykazywanych dla pacjentów z II fazy.

Najczęściej występującymi TRAE w tym okresie obserwacji były:

- biegunka (31%)
- nudności (16%),
- zwiększenie stężenia aminotransferaz, zarówno alaninowej jak i asparaginianowej (w obu przypadkach 18%),
- zmęczenie (12%, Tabela 29).

Należy zauważyć, że na wskazane wyżej zwiększenie stężenia aminotransferaz wpływ może mieć poprzedzające bezpośrednio leczenie SOT stosowanie immunoterapii czemu dowodzą wyniki analizy Chour 2022 [55].

Na podstawie długoterminowej obserwacji (mediana okresu obserwacji 24,9 mies.) odnotowano, że zdarzenia pojawiające się u pacjentów po 1 roku od rozpoczęcia leczenia występowały rzadko i miały charakter łagodny. Nie odnotowano żadnego zgonu spowodowanego TRAE oraz TRAE prowadzącego do zaprzestania leczenia. Ponadto po 1 roku nie odnotowano innych TRAE niż te, które pojawiły się we wcześniejszym okresie obserwacji obejmującym medianę okresu obserwacji wynoszącą 15,3 mies. (Tabela 28, Tabela 29).

**Tabela 26.**  
Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreakK100 faza II)

Punkt końcowy	n/N (%)	
<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Ogółem</b>	125/126 (99%)
	<b>1. lub 2. stopnia</b>	48/126 (38%)
	<b>3. stopnia</b>	53/126 (42%)
	<b>4. stopnia</b>	4/126 (3%)
	<b>Prowadzące do zgonu</b>	20/126 (16%)
<b>Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)</b>	<b>Ogółem</b>	88/126 (70%)
	<b>1. lub 2. stopnia</b>	62/126 (49%)
	<b>3. stopnia</b>	25/126 (20%)
	<b>4. stopnia</b>	1/126 (1%)
	<b>Prowadzące do zgonu</b>	0/126 (0%)
<b>TRAE prowadzące do modyfikacji dawkowania</b>	<b>Ogółem</b>	28/126 (22%)
	<b>1. lub 2. stopnia</b>	8/126 (6%)
	<b>3. stopnia</b>	20/126 (16%)
	<b>4. stopnia</b>	0/126 (0%)
	<b>Prowadzące do zgonu</b>	0/126 (0%)
<b>TRAE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	<b>Ogółem</b>	9/126 (7%)
	<b>1. lub 2. stopnia</b>	4/126 (3%)
	<b>3. stopnia</b>	4/126 (3%)
	<b>4. stopnia</b>	1/126 (1%)
	<b>Prowadzące do zgonu</b>	0/126 (0%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE)<sup>a</sup></b>	63/126 (50%)	
<b>SAE uznane za związane z leczeniem</b>	10/126 (8%)	

Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.  
a) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

Tabela 27.

Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)<sup>a</sup>

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Ogółem	1. lub 2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia
Biegunka	40/126 (32%)	35/126 (28%)	5/126 (4%)	0/126 (0%)
Nudności	24/126 (19%)	24/126 (19%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	19/126 (15%)	11/126 (9%)	8/126 (6%)	0/126 (0%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	19/126 (15%)	12/126 (10%)	7/126 (6%)	0/126 (0%)
Zmęczenie	14/126 (11%)	14/126 (11%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Wymioty	10/126 (8%)	10/126 (8%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	9/126 (7%)	8/126 (6%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Wysypka grudkowo-plamkowa	7/126 (6%)	7/126 (6%)	0/126 (0%)	0/126 (0%)
Hypokaliemia	5/126 (4%)	4/126 (3%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Polekowe uszkodzenie wątroby	3/126 (2%)	1/126 (1%)	2/126 (2%)	0/126 (0%)
Wzrost stężenia $\gamma$ -glutamylotransferazy	3/126 (2%)	0/126 (0%)	3/126 (2%)	0/126 (0%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	3/126 (2%)	2/126 (2%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Duszność	2/126 (2%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)
Zapalenie płuc	2/126 (2%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	1/126 (1%)
Nieprawidłowa czynność wątroby	2/126 (2%)	1/126 (1%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Limfopenia	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Neutropenia	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Zdarzenie hepatotoksyczne	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Nadwrażliwość na lek	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Zapalenie tkanki łącznej	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Wzrost stężenia lipazy	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Podwyższona czynność wątroby	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)
Nieprawidłowy poziom transamin	1/126 (1%)	0/126 (0%)	1/126 (1%)	0/126 (0%)

Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.

a) Raportowane zdarzenia występujące ogółem u >5% oraz zdarzenia w  $\geq 3$  stopnia. W przypadku pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o wielu stopniach raportowany był najgorszy stopień. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione z wykorzystaniem *Common Terminology Criteria for Adverse Events* w wersji 5.0.

Tabela 28.

Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza I + II)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	2. stopnia
Niezależnie od momentu wystąpienia		
TRAE	Ogółem	122/174 (70%)
	2. stopnia	35/174 (20%)

	Punkt końcowy	n/N (%)
TRAE	3. stopnia	35/174 (20%)
	4. stopnia	2/174 (1%)
	Prowadzące do modyfikacji dawki	38/174 (22%)
	Prowadzące do zaprzestania terapii	10/174 (6%)
	<b>Występujące po roku leczenia (dane dla 45 pacjentów)</b>	
	Ogółem	11/45 (24%)
	2. stopnia	4/45 (9%)
	3. stopnia	1/45 (2%)
	4. stopnia	0/45 (0%)
	Prowadzące do modyfikacji dawki	1/45 (2%)
Prowadzące do zaprzestania terapii	0/45 (0%)	

Dane pochodzą z publikacji Dy 2022. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

Tabela 29.

Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreaK100 faza I + II)

	Punkt końcowy	n/N (%)
<b>Niezależnie od momentu wystąpienia</b>		
	Biegunka	17/174 (31%)
	Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	31/174 (18%)
	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	31/174 (18%)
	Nudności	28/174 (16%)
	Zmęczenie	21/174 (12%)
	Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	14/174 (8%)
	Wymioty	13/174 (7%)
<b>Występujące po roku leczenia (dane dla 45 pacjentów)</b>		
	Biegunka	0/45 (0%)
	Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	0/45 (0%)
	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	0/45 (0%)
	Nudności	1/45 (2%)
	Zmęczenie	2/45 (4%)
	Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	0/45 (0%)
	Wymioty	0/45 (0%)

Dane pochodzą z publikacji Dy 2022. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

## 4.6. Jakość życia

W badaniu CodeBreaK100 jakość życia pacjentów stosujących SOT mierzono z wykorzystaniem dedykowanego pacjentom onkologicznym kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu

przeznaczonego dla chorych na raka płuca – EORTC QLQ-LC-13. Opublikowane wyniki obejmujące okres obserwacji do 11 cykli terapii SOT wykazały utrzymanie się raportowanego przez pacjentów poziomu globalnej jakości życia jak i fizycznego funkcjonowania w czasie terapii SOT. Wyniki EORTC QLQ-LC13 również wykazały stabilizację lub poprawę w zakresie objawów raka płuca, w tym największą redukcję objawów po zastosowaniu SOT zareportowano dla kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności (Tabela 30, Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9).

Pacjenci z badania CodeBreak100 zostali także poddani ocenie wg 5-punktowej skali Likerta, oceniającej wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia. Otrzymane wyniki wykazały, że występujące w trakcie leczenia SOT zdarzenia niepożądane u znacznej większości pacjentów (54–79%) nie były uciążliwe i nie miały wpływu na ich jakość życia (Tabela 31).

**Tabela 30.**

Średnia\* zmiana jakości życia względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC-13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)

Domena	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych [95%CI]
<b>EORTC-QLQ-C30</b>	
<b>Globalna jakości życia</b>	-3,5–0,2**
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	0,1–3,8**
<b>EORTC-QLQ-LC13</b>	
<b>Kaszel</b>	-11,2 [-16,2; -6,2]
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	-4,9 [-10,3; 0,4]
<b>Duszność</b>	-3,4 [-7,8; 1,0]

\*Średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów.

\*\*Przedstawiono zakres średniej zmiany.

Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.

**Tabela 31.**

Ocena wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia mierzona skalą Likerta w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)\*

Ocena	n/N (%)
<b>Brak wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia</b>	54–79%
<b>Mały wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia</b>	8–33%
<b>Pewien wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia</b>	bd
<b>Większy wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia</b>	0–7%
<b>Bardzo wysoki wpływ na jakość życia</b>	0%

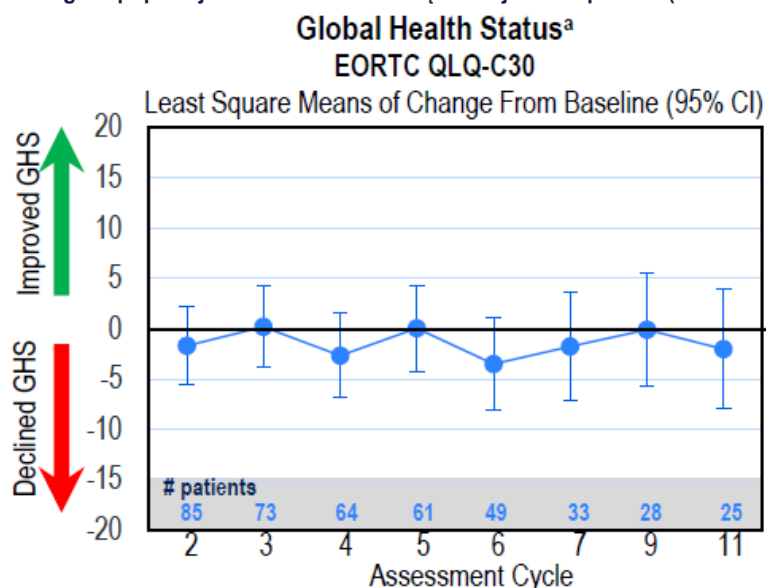
Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.

\*Ocena do 13 cyklu leczenia.



**Wykres 5.**

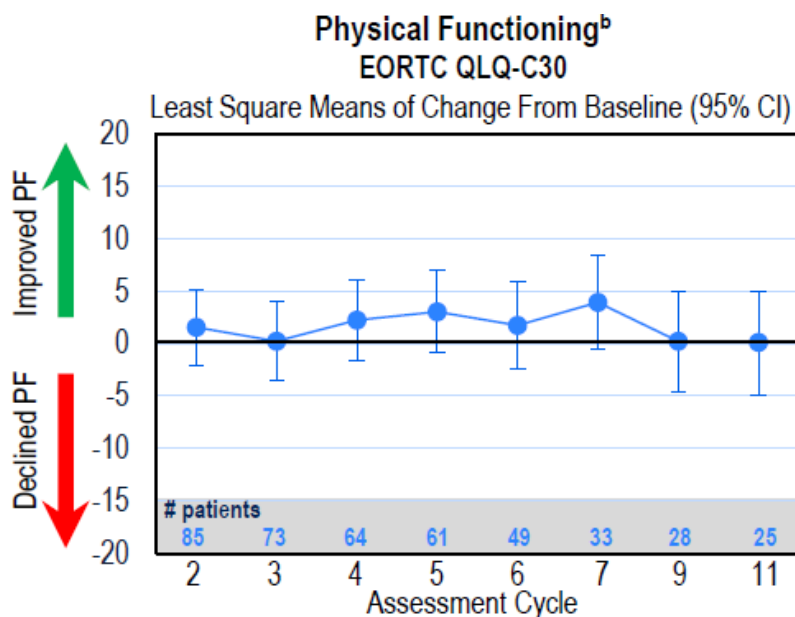
Średnia zmiana globalnej jakości życia względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)



Poprawa oznacza średnią zmianę wynoszącą 4 (zakres 4–9), pogorszenie oznacza średnią zmianę wynoszącą -4 (zakres: -4–(-6)).  
Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.

**Wykres 6.**

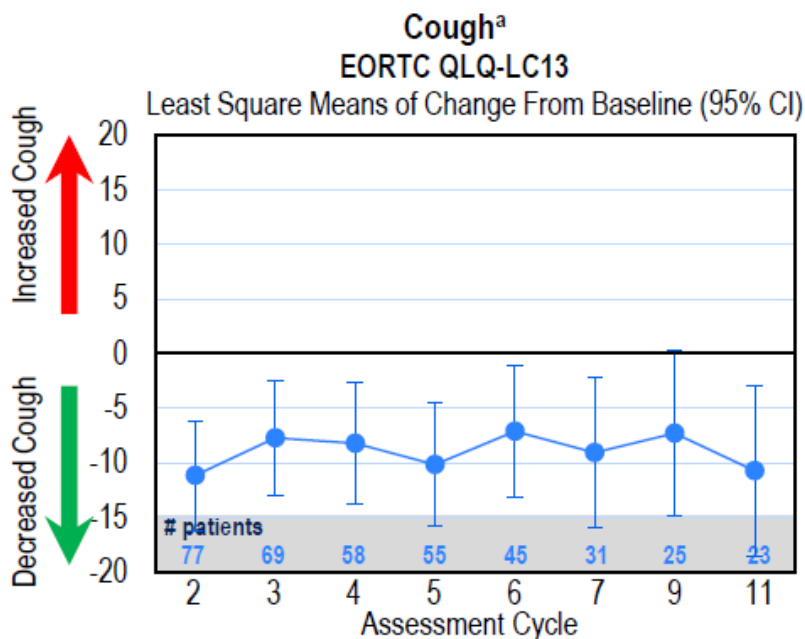
Średnia zmiana funkcjonowania fizycznego względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)



Poprawa oznacza średnią zmianę wynoszącą 5 (zakres: 5–9), pogorszenie oznacza średnią zmianę wynoszącą -4 (zakres: -4–(-6)).  
Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.

Wykres 7.

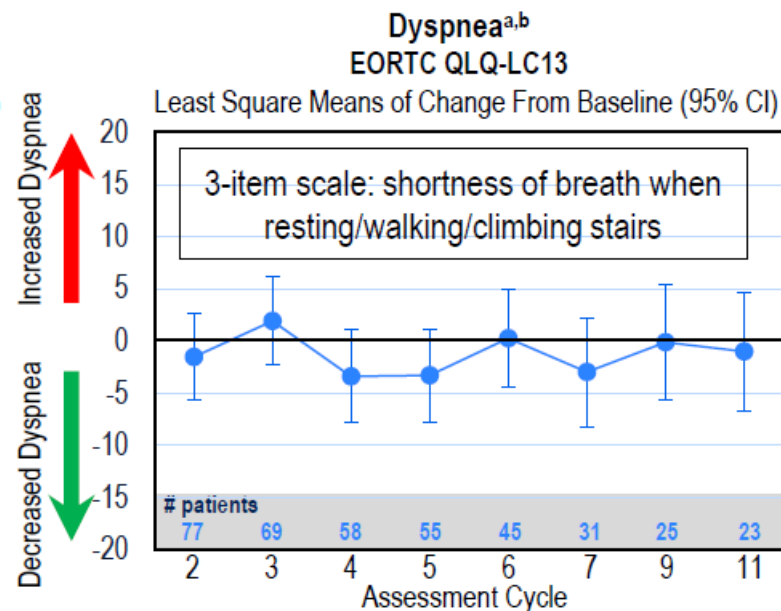
Średnia zmiana w odniesieniu do objawu kaszlu względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)



Brak zdefiniowanej klinicznie istotnej zmiany wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.

Wykres 8.

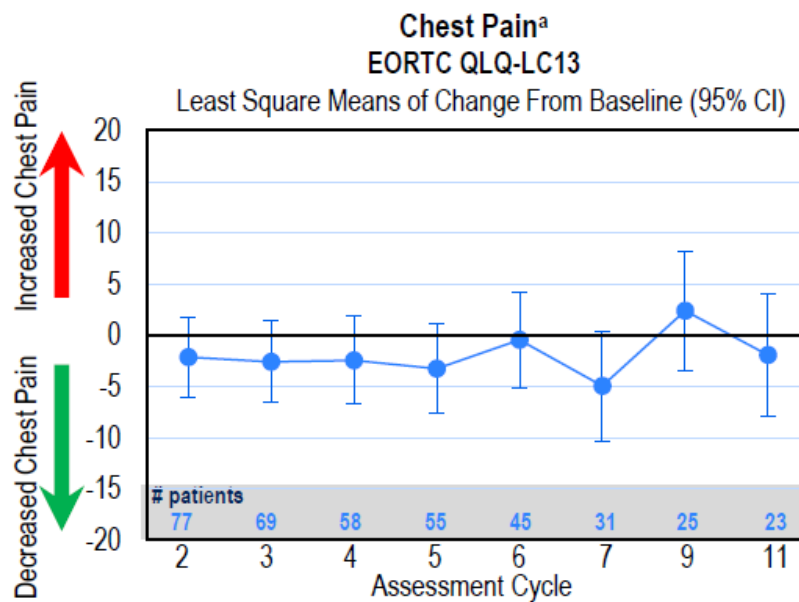
Średnia zmiana w odniesieniu do objawu duszności względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)



Brak zdefiniowanej klinicznie istotnej zmiany wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.

**Wykres 9.**

Średnia zmiana w odniesieniu do objawu bólu w klatce piersiowej względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)



Brak zdefiniowanej klinicznie istotnej zmiany wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Dane pochodzą z publikacji Spira 2021.



[Redacted text]

[Redacted text]

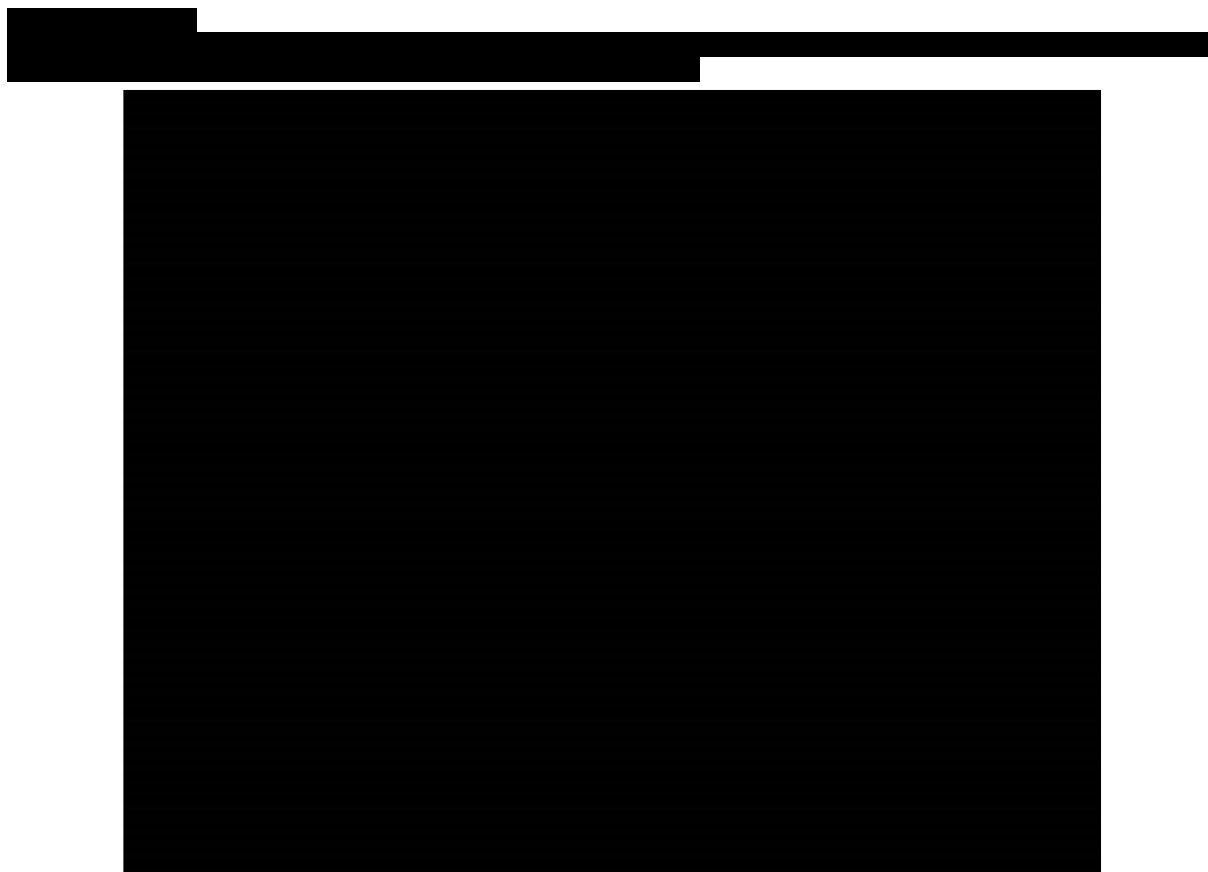
Dane pochodzą z dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego [dane poufne] [11].

[Redacted text]

[Redacted text]

Dane pochodzą z dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego [dane poufne] [11].





Dane pochodzą z dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego [dane poufne] [11]

## 5.2. Zestawienia jakościowe

### 5.2.1. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie był ponad dwukrotnie wyższy w grupie SOT (41% pacjentów z fazy I/II badania, 37% pacjentów z fazy II CodeBreak100) w porównaniu z grupą leczoną DOC (12–14%). Należy zauważyć, że wyniki otrzymane dla DOC pochodziły z badań, w których był on stosowany jako 2. linia leczenia systemowego. Stąd też w poniższej tabeli przedstawiono również wyniki dla odpowiedzi na leczenie dla SOT w populacji pacjentów stosujących go również jedynie w 2. linii leczenia. Również w przypadku zestawienia wyników odsetków odpowiedzi dla podgrupy leczonej SOT wyłącznie w 2. linii wykazano znaczną przewagę ocenianej interwencji nad DOC (40% vs 12–14%; Tabela 34). Czas trwania odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania terapii SOT był ponad trzy razy dłuższy w porównaniu z najdłuższym czasem trwania odpowiedzi uzyskanym u pacjentów stosujących DOC (11,1 mies. i 4,5 mies.; Tabela 35)

W populacji leczonej w 2. linii odpowiedź na leczenie uzyskało 40% pacjentów leczonych SOT oraz 5% pacjentów leczonych NIN + DOC w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym (Tabela 36).

Tabela 34.

Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC

Badanie	Mediana OB	Linia leczenia	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C	Populacja z obecnością mutacji KRAS			Populacja z obecnością mutacji KRAS p.G12C		
					ORR	CR	PR	ORR	CR	PR
<b>SOT</b>										
<b>CodeBreaK100 (faza II)</b>	15,3 mies.	2–4.	x	100%	x	x	x	46/124 (37%)	4/124 (3%)	42/124 (34%)
<b>CodeBreaK100 (faza I/II)</b>	24,9 mies.	2–4.	x	100%	x	x	x	70/172 (41%)	5/172 (3%)	65/172 (38%)
<b>CodeBreaK100 (faza II)</b>	15,3 mies.	2.	x	100%	x	x	x	21/53 (40%)	bd	bd
<b>DOC</b>										
<b>SELECT-1</b>	4,2 mies.	2.	100%	42%	35/256 (14%) <sup>a</sup>	0/256 (0%)	35/256 (14%)	x	x	x
<b>Blumenschein 2015</b>	3,7 mies.	2.	100%	40%	5/43 (12%)	0/43 (0%)	5/43 (12%)	x	x	x

OB – okres obserwacji

a) W publikacji do badania SELECT-1 przedstawiono również wynik dotyczący odsetka ORR dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C lub p.G12V: 18/149 (12%).

Tabela 35.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC

Badanie	Mediana OB	Linia leczenia	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C	Populacja KRAS		Populacja KRAS p.G12C	
					N	Mediana DOR [95% CI]	N	Mediana DOR [95% CI]
<b>SOT</b>								
<b>CodeBreak100 (faza II)</b>	15,3 mies.	2–4.	x	100%	x	x	46	11,1 mies. [6,9; NE]
<b>DOC</b>								
<b>SELECT-1</b>	4,2 mies.	2.	100%	42%	35	4,5 mies. (2,8–5,6)	x	x
<b>Blumenschein 2015</b>	3,7 mies.	2.	100%	40%	5	2,8 mies. [bd]	x	x

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); OB – okres obserwacji



Tabela 36.

Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce

Mediana OB	SOT (CodeBreaK100 faza II)	NIN + DOC (LUME-Lung-1)
	n/N (%)	n/N (%)
12,2 mies. vs 31,7 mies.	21/53 (40%) <sup>a</sup>	15/322 (5%)
15,3 mies. vs 31,7 mies.	21/53 (40%)	15/322 (5%)

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

## 5.2.2. Progresja choroby

U pacjentów stosujących SOT w ramach II fazy oraz faz I i II badania CodeBreaK100 (analiza zbiorcza) uzyskano medianę przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącą odpowiednio 6,8 mies. i 6,3 mies. W przypadku pacjentów stosujących DOC mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła od 2,8 do 3,0 mies., a więc była o połowę krótsza niż ta uzyskiwana wśród pacjentów leczonych SOT. Należy tu jednak zauważyć, że wyniki otrzymane dla DOC pochodziły z badań, w których był on stosowany jako 2. linia leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 37).

[REDACTED]

[REDACTED] vs 4,2 mies.;

Tabela 38).

Tabela 37.

Przeżycie wolne od progresji dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC

Badanie	Mediana OB	Linia leczenia	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C	Populacja z obecnością mutacji KRAS		Populacja z obecnością mutacji KRAS p.G12C	
					N	Mediana PFS [95% CI]	N	Mediana PFS [95% CI]
<b>SOT</b>								
<b>CodeBreaK100 (faza II)</b>	15,3 mies.	2–4.	x	100%	x	x	124	6,8 mies. [5,1; 8,2]
<b>CodeBreaK100 (faza I/II)</b>	24,9 mies.	2.–4.	x	100%	x	x	172	6,3 mies. [5,3; 8,2]
██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	█	██████████
<b>DOC</b>								
<b>SELECT-1</b>	4,2 mies.	2.	100%	42%	256	2,8 mies. (1,4–5,5) <sup>b</sup>	x	x
<b>Blumenschein 2015</b>	bd (maksymalnie 10,2 mies.)	2.	100%	40%	43	2,9 mies. [1,5; 4,6] <sup>c</sup>	x	x
<b>GALAXY-1</b>	bd	2.	25%	x	47	3,0 mies. [2,7; 4,2]	x	x

OB – okres obserwacji

██████████

b) Mediana (IQR).

c) Dane pochodzą z raportu z clinicaltrials.gov: NCT01362296. W raporcie podano 11 tygodni, w tabeli powyżej przeliczono tygodnie na miesiące przy założeniu, że 1 miesiąc to 4 tygodnie.

Tabela 38.

Przeżycie wolne od progresji dla porównania SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce

Mediana OB	Mediana PFS [95% CI]			
	N	CodeBreaK100 (faza II)		LUME-Lung-1 NIN + DOC
		SOT		
15,3 mies. vs 31,7 mies.	█	█		322
				4,2 mies. [2,8; 4,5]

OB – okres obserwacji

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

### 5.2.3. Przeżycie całkowite

Wyniki włączonych do analizy badań wykazały, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z obecnością mutacji KRAS leczonych SOT była dłuższa w porównaniu z pacjentami leczonymi DOC (12,5 mies. vs 6,4–10,5 mies.). Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego dla DOC pochodziły w większości z badań, w których lek stosowany był w ramach 2. linii leczenia. █

12,6 mies.) Tabela 40).

Tabela 39.

Przeżycie całkowite dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC

Badanie	Mediana OB.	Linia leczenia	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C	Populacja z obecnością mutacji KRAS <sup>b</sup>		Populacja z obecnością mutacji KRAS p.G12C	
					N	Mediana OS	N	Mediana OS
<b>SOT</b>								
CodeBreaK100 (faza II)	15,3 mies.	2–4.	x	100%	x	x	126	12,5 mies. [10,0; NA]
CodeBreaK100 (faza I/II)	24,9 mies.	2–4.	x	100%	x	x	174	12,5 mies. [10,0; 17,8]
██████████	██████	█	█	████	█	█	█	██████████
<b>DOC</b>								
SELECT-1	12,2 mies.	2.	100%	42%	256	7,9 mies. [3,8; 20,1] <sup>b</sup>	bd	bd
Blumenschein 2015	bd (maksymalnie 22 mies.)	2.	100%	40%	43	9,9 mies. [5,5; NA] <sup>c</sup>	bd	bd
GALAXY-1	bd	2.	25%	bd	47	6,4 mies. [bd]	bd	bd
OAK	21 mies.	2–3.	8%	bd	33	10,5 mies. [bd]	bd	bd

NA – niedostępne (ang. *not available*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); OB – okres obserwacji

██████████

b) Mediana (IQR).

c) Dane pochodzą z raportu z clinicaltrials.gov: NCT01362296..

Tabela 40.

Przeżycie całkowite dla porównania SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce

Mediana OB	CodeBreaK100 (faza II) SOT		LUME-Lung1 NIN + DOC	
	N	Mediana OS [95% CI]	N	Mediana OS [95% CI]
15,3 mies. vs 31,7 mies.	■	■	322	12,6 mies. [10,6; 15,1]

OB – okres obserwacji; NE – nie do oszacowania (ang. *not evaluable*)

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

## 5.2.4. Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii SOT ogółem był niższy w porównaniu z odsetkiem pacjentów zaprzestających leczenia DOC (82% vs 98–99%). Odsetek pacjentów zaprzestających terapii z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie SOT był w zależności od badania dla DOC zbliżony lub niższy w porównaniu z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów stosujących DOC (9% vs 8–15%; Tabela 41).

W grupie SOT w porównaniu z pacjentami leczonymi terapią skojarzoną NIN + DOC wystąpiło mniej przypadków zaprzestania terapii ogółem porównaniu (82% vs 99%) jak również zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (9% vs 11%; (Tabela 42).

Tabela 41.

Zaprzestanie terapii dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC [n/N (%)]

Przyczyna zaprzestania	SOT		DOC		
	CodeBreaK100	SELECT-1	Blumensche in 2015	GALAXY-1	OAK
Ogółem	103/126 (82%)	250/254 (98%)	42/43 (98%)	127/128 (99%)	422/425 (99%)
Z powodu AE	11/126 (9%)	37/254 (15%)	4/43 (9%)	10/128 (8%)	bd
Z powodu zgonu	2/126 (2%)	bd	bd	10/128 (8%)	297/425 (70%)

Tabela 42.

Zaprzestanie terapii dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników

Rodzaj zaprzestania	CodeBreaK100	LUME-Lung1
	SOT	NIN + DOC
Ogółem	103/126 (82%)	650/655 (99%)
Z powodu AE	11/126 (9%)	73/655 (11%)
Z powodu zgonu	2/126 (2%)	bd

## 5.2.5. Zdarzenia niepożądane

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem był podobny w grupie SOT i DOC (99% vs 93–96%). Odsetek pacjentów z TRAE w grupie SOT wynosił 70%, a w grupie DOC wahał się w granicach 86–88%. W przypadku ramienia SOT w porównaniu z DOC raportowano więcej przypadków wystąpienia SAE, (50% vs 5–31%), jednakże tylko 8% tego typu zdarzeń w grupie SOT zostało uznanych za związane z leczeniem (Tabela 43).

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że u wyższego odsetka pacjentów z grupy SOT w porównaniu z DOC raportowano:

- biegunkę (51% vs 17–35%),
- nudności (31% vs 19–24%).

Były to więc AE często pojawiające się w przypadku leków doustnych.

Natomiast u niższego odsetka pacjentów z grupy SOT w porównaniu z DOC raportowano:

- łysienie (2% vs 19–35%),
- zapalenie jamy ustnej (1% vs 11–13%),
- neutropenie (1% vs 6–16%).

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że niski odsetek pacjentów z neutropenią (6%) jak również z gorączką neutropeniczną (5%) występujący u pacjentów leczonych DOC z badania SELECT-1 wynika najprawdopodobniej z faktu, iż wszyscy pacjenci z tego badania otrzymywali w ramach profilaktyki czynnik stymulujący tworzenie granulocytów (G-CSF; ang. *granulocyte-colony stimulating factor*). Głównym celem klinicznego zastosowania G-CSF jest zapobieganie neutropenii i gorączce neutropenicznej, które najczęściej są skutkiem wdrożonej chemioterapii. Zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL) neutropenia to bardzo częste AE ( $\geq 10\%$  pacjentów) produktów zawierających DOC [56]. Stąd też należy przypuszczać, że powyższe zestawienie wyników może zaniżyć wynik dotyczący specyficznego dla DOC AE jakim jest neutropenia, czy też gorączka neutropeniczna.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy SOT i DOC były niewielkie lub ograniczone tj. raportowane były tylko w jednym badaniu dla DOC (Tabela 44).

Biorąc pod uwagę TRAE u 32% pacjentów leczonych SOT raportowano biegunkę. W grupie DOC biegunka raportowana była u niższego odsetka pacjentów (14–25%). Leczenie SOT w porównaniu z leczeniem DOC związane było z niższym odsetkiem raportowania przypadków zmęczenia (11% vs 17–26% pacjentów). Pozostałe zdarzenia uznane za związane z leczeniem występowały u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych SOT lub DOC (Tabela 45).

U większości chorych TRAE miały łagodny charakter zarówno u pacjentów leczonych SOT jak i DOC, gdyż poszczególne rodzaje zdarzeń 3., 4. stopnia (Tabela 46, Tabela 47) oraz  $\geq 3$ . stopnia (Tabela 48) odnotowywano u niskiego odsetka chorych w obu porównywanych grupach.

Odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane ogółem był podobny w grupie SOT i w grupie NIN + DOC (99% vs 94%; Tabela 49).

U wyższego odsetka pacjentów z grupy SOT w porównaniu z NIN + DOC raportowano zdarzenia żołądkowo-jelitowe takie jak biegunka (52% vs 41%), nudności (31% vs 24%), zaparcia (19% vs 5%) oraz inne zdarzenia jak niedokrwistość (14% vs 5%) i wysięk opłucnowy (10% vs 2%). Z kolei u niższego odsetka pacjentów stosujących SOT w porównaniu z grupą NIN + DOC występowały m.in.:

- neutropenia (1% vs 14%),
- zmniejszona liczba neutrofilii (<1% vs 37%),
- zmniejszony apetyt (13% vs 22%),
- ból w klatce piersiowej (2% vs 9%; Tabela 50).

**Tabela 43.**  
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników

Rodzaj AE	SOT Faza II <sup>a</sup>	SOT Faza I + II <sup>b</sup>	DOC			
	CodeBreaK100	SELECT-1 <sup>c</sup>	Blumenschein 2015 <sup>d</sup>	GALAXY-1 <sup>e</sup>	OAK <sup>f</sup>	
<b>AE niezależnie od stopnia</b>	125/126 (99%)	bd	235/254 (93%) <sup>a</sup>	bd	bd	555/578 (96%)
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>	88/126 (70%)	122/174 (70%)	bd	38/43 (88%)	bd	496/578 (86%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	63/126 (50%) <sup>g</sup>	bd	81/254 (32%)	9/43 (21%)	6/126 (5%) <sup>b</sup>	181/578 (31%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem</b>	10/126 (8%) <sup>g</sup>	bd	bd	bd	bd	bd

a) Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.

b) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

c) Mediana okresu obserwacji: bd.

d) Mediana okresu obserwacji: 3,7 mies.

e) W analizie bezpieczeństwa badania Galaxy-1 uwzględniono tylko pacjentów z rakiem gruczolowym (N = 126). Mediana okresu obserwacji: bd.

f) Mediana okresu obserwacji: 21 mies.

g) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

**Tabela 44.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników\*

Rodzaj AE	n/N (%)			
	CodeBreaK100 <sup>a</sup>	SELECT-1 <sup>a</sup>	GALAXY-1 <sup>c</sup>	OAK <sup>d</sup>
	SOT		DOC	
<b>Biegunka</b>	64/126 (51%)	89/254 (35%)	21/126 (17%)	141/578 (24%)
<b>Nudności</b>	39/126 (31%)	62/254 (24%)	24/126 (19%)	131/578 (23%)
<b>Zmęczenie</b>	32/126 (25%)	79/254 (31%)	30/126 (24%)	205/578 (35%)
<b>Ból stawów</b>	27/126 (21%)	bd	bd	58/578 (10%)

Rodzaj AE	n/N (%)			
	CodeBreak100 <sup>a</sup>	SELECT-1 <sup>a</sup>	GALAXY-1 <sup>c</sup>	OAK <sup>d</sup>
	SOT		DOC	
Zaparcie	24/126 (19%)	48/254 (19%)	11/126 (9%)	82/578 (14%)
Duszność	24/126 (19%)	44/254 (17%)	16/126 (13%) bd	112/578 (19%)
Wymioty	23/126 (18%)	32/254 (13%)	9/126 (7%)	62/268 (11%)
Ból pleców	21/126 (17%)	bd	12/126 (10%)	42/578 (7%)
Kaszel	19/126 (15%)	35/254 (14%)	18/126 (14%)	105/578(18%)
Niedokrwistość	18/126 (14%)	41/256 (16%)	17/126 (14%)	136/578 (24%)
Obrzęk obwodowy	18/126 (14%)	39/254 (15%)	bd	82/578 (14%)
Zmniejszony apetyt	16/126 (13%)	60/256 (24%)	14/126 (11%)	136/578 (24%)
Astenia	8/126 (6%)	bd	13/126 (10%)	114/578 (20%)
Łysienie	2/126 (2%)	64/256 (25%)	24/126 (19%)	202/578 (35%)
Zapalenie jamy ustnej	1/126 (1%)	34/254 (13%)	bd	63/578 (11%)
Gorączka	12/126 (10%)	34/254 (13%)	bd	76/578 (13%)
Bóle mięśniowe	8/126 (6%)	bd	bd	91/578 (16%)
Ból	9/126 (7%)	bd	12/126 (10%)	bd
Neurotoksyczność	0/126 (0%)	bd	14/126 (11%)	bd
Neutropenia	1/126 (1%)	15/254 (6%)	bd	90/578 (16%)
Leukopenia	1/126 (1%)	bd	13/126 (10%)	bd
Neuropatia obwodowa	1/126 (1%)	bd	bd	65/578 (11%)
Gorączka neutropeniczna	0/126 (0%)	bd	6/126 (5%)	62/578 (11%)
Zaburzenia smaku	3/126 (2%)	bd	bd	58/578 (10%)

\*Uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów każdego z badań.

a) Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: bd.

c) W analizie bezpieczeństwa badania Galaxy-1 uwzględniono tylko pacjentów z rakiem gruczołowym (N = 126). Mediana okresu obserwacji: bd.

d) Mediana okresu obserwacji: 21 mies.

Tabela 45.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników\*

Rodzaj AE	n/N (%)			
	CodeBreak100		SELECT-1 <sup>c</sup>	Blumenschein 2015 <sup>d</sup>
	SOT			DOC
	Faza I	Faza I + II <sup>b</sup>		
Biegunka	40/126 (32%)	17/174 (31%)	64/254 (25%)	6/43 (14%)
Nudności	24/126 (19%)	28/174 (16%)	29/254 (11%)	9/43 (21%)
Zmęczenie	14/126 (11%)	21/174 (12%)	43/254 (17%)	11/43 (26%)
Wymioty	10/126 (8%)	14/174 (8%)	17/254 (7%)	3/43 (7%)
Wysypka grudkowo-plamkowa	7/126 (6%)	bd	23/254 (9%)	bd



Rodzaj AE	n/N (%)			
	CodeBreakK100		SELECT-1 <sup>c</sup>	Blumenschein 2015 <sup>d</sup>
	SOT		DOC	
	Faza I	Faza I + II <sup>b</sup>		
Duszność	2/126 (2%)	bd	4/254 (2%)	bd
Neutropenia	1/126 (1%)	bd	8/254 (3%)	bd

\*Przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem dostępne w co najmniej 2 badaniach: CodeBreakK100, SELECT-1, Blumenschein 2015.

a) Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.

b) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022. Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

c) Mediana okresu obserwacji: bd.

d) Mediana okresu obserwacji: 3,7 mies.

**Tabela 46.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3.st. uznane za związane z leczeniem dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników

Rodzaj AE	CodeBreakK100 <sup>a</sup>	Blumenschein 2015 <sup>b</sup>
	SOT	DOC
Biegunka	5/126 (4%)	1/43 (2%)
Nudności	0/12 (0%)	0/43 (0%)
Zmęczenie	0/12 (0%)	1/43 (2%)
Wymioty	0/126 (0%)	1/43 (2%)
Wysypka grudkowo-plamkowa	0/126 (0%)	0/43 (0%)
Łysienie	0/126 (0%)	1/43 (2%)
Astenia	0/12 (0%)	0/43 (0%)
Świąd	0/12 (0%)	0/43 (0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0/12 (0%)	3/43 (7%)

a) Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: 3,7 mies.

**Tabela 47.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane 4.st. uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników\*

Rodzaj AE	CodeBreakK100 <sup>a</sup>	Blumenschein 2015 <sup>b</sup>
	SOT	DOC
Biegunka	0/12 (0%)	0/43 (0%)
Nudności	0/126 (0%)	0/43 (0%)
Wymioty	0/126 (0%)	0/43 (0%)
Zapalenie jamy ustnej	0/126 (0%)	0/43 (0%)
Łysienie	0/126 (0%)	0/43 (0%)
Astenia	0/12 (0%)	0/43 (0%)
Świąd	0/126 (0%)	0/43 (0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0/12 (0%)	3/43 (7%)

a) W przypadku badania CodeBreakK100 uwzględniono wyniki dla pacjentów biorących udział w II fazie badania (N = 126). Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: 3,7 mies.

**Tabela 48.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  st. uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników\*

Rodzaj AE	CodeBreak100**	SELECT-1	Blumenschein 2015	
	SOT		DOC	
	$\geq 3$ st.	$\geq 3$ st.	3 st.	4 st.
<b>Biegunka<sup>a</sup></b>	5/126 (4%)	6/254 (2%)	1/43 (2%)	0/43 (0%)
<b>Nudności<sup>a</sup></b>	0/126 (0%)	0/254 (0%)	0/43 (0%)	0/43 (0%)
<b>Zmęczenie<sup>a</sup></b>	0/126 (0%)	4/254 (2%)	1/43 (2%)	0/43 (0%)
<b>Wymioty<sup>a</sup></b>	0/126 (0%)	1/254 (1%)	1/43 (2%)	0/43 (0%)
<b>Wysypka grudkowo-plamkowa<sup>a</sup></b>	0/126 (0%)	1/254 (1%) <sup>b</sup>	0/43 (0%)	0/43 (0%)

\*Przedstawiono zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem  $\geq 3$  st. raportowane w badaniu CodeBreak100 i SELECT-1, a także wszystkie zdarzenia uznane za związane z leczeniem 3. i 4. st.

\*\*Dane dla badania CodeBreak100 pochodzą z raportu NICE. W przypadku badania CodeBreak100 uwzględniono wyniki dla pacjentów biorących udział w II fazie badania (N = 126)

**Tabela 49.**  
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników

Rodzaj AE	n/N (%)	
	CodeBreak100	LUME-Lung1
	SOT	NIN + DOC
<b>AE niezależnie od stopnia</b>	125/126 (99%)	610/652 (94%)
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>	88/126 (70%)	bd
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	63/126 (50%)	224/652 (24%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem</b>	10/126 (8%) <sup>a</sup>	bd

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

**Tabela 50.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników\*

Rodzaj AE	CodeBreak100	LUME-Lung1
<b>Biegunka</b>	64/126 (51%)	276/652 (42%)
<b>Nudności</b>	39/126 (31%)	158/652 (24%)
<b>Zmęczenie</b>	32/126 (25%)	198/652 (30%)
<b>Ból stawów</b>	27/126 (21%)	bd
<b>Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej</b>	27/126 (21%)	147/652 (23%)
<b>Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej</b>	26/126 (21%)	186/652 (29%)
<b>Zaparcie</b>	24/126 (19%)	35/652 (5%)
<b>Duszność</b>	24/126 (19%)	124/652 (19%)
<b>Wymioty</b>	23/126 (18%)	110/652 (17%)
<b>Ból pleców</b>	21/126 (17%)	Bd
<b>Kaszel</b>	19/126 (15%)	99/652 (15%)
<b>Niedokrwistość</b>	18/126 (14%)	35/652 (5%)

Rodzaj AE	CodeBreak100	LUME-Lung1
Obrzęk obwodowy	18/126 (14%)	Bd
Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	17/126 (14%)	Bd
Zmniejszony apetyt	16/126 (13%)	145/652 (22%)
Wysięk opłucnowy	13/126 (10%)	15/652 (2%)
Zapalenie płuc	13/126 (10%)	33/652 (5%)
Produktywny (mokry) kaszel	13/126 (10%)	bd
Łysienie	2/126 (2%)	107/652 (16%)
Neutropenia	1/126 (1%)	90/652 (14%)
Gorączka	12/126 (10%)	83/652 (13%)
Astenia	8/126 (6%)	35/652 (5%)
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	bd	73/652 (11%)
Ból w klatce piersiowej	2/126 (2%)	59/652 (9%)
Gorączka neutropeniczna	0/126 (0%)	48/652 (7%)
Hypokaliemia	11/126 (9%)	27/652 (4%)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	1/126 (<1%)	242/652 (37%)
Wzrost stężenia $\gamma$ glutamylotransferazy	5/126 (4%)	26/652 (4%)
Leukopenia	1/126 (<1%)	26/652 (4%)
Wzrost stężenia enzymów wątrobowych	bd	0/652 (0%)
Hyponatremia	9/126 (7%)	22/652 (3%)
Hyperglikemia	2/126 (2%)	24/652 (4%)

\*Przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane przedstawione w źródłach do badania LUME-Lung-1.

## 5.2.6. Jakość życia

We włączonych do niniejszej analizy badaniach nie raportowano danych odnośnie do jakości życia chorych leczonych DOC i NIN + DOC, które można byłoby porównać z wynikami jakości życia raportowanymi w badaniu dla SOT.

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 6.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sotorasibu, nintedanibu oraz docetakselu opublikowanych na stronach:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

#### SOTORASIB

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sotorasibu na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA. Na stronie EMA zawarto również standardową informację, że sotorasib jest objęty dodatkowym monitorowaniem pod względem bezpieczeństwa, co jest standardową procedurą stosowaną przez EMA dla nowych leków zarejestrowany od 2011 roku. [57].

#### NINTEDANIB

Komunikaty i alerty dotyczące nintedanibu zostały przedstawione poniżej (Tabela 51). Należy zaznaczyć, że informacja o przedstawionych w komunikatach zdarzeniach niepożądanych zostały uwzględnione w ChPL produktów zawierających nintedanib.

**Tabela 51.**  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla nintedanibu

Data	Treść komunikatu	Ref.
<b>EMA</b>		
2022	Przedłożenie zaktualizowanego planu zarządzania RMP (wersja 10.0) planu zarządzania ryzykiem (RMP; ang. <i>risk management plan</i> ) dla produktu leczniczego Vargatef (nintedan b ) w celu usunięcia obaw dotyczących zdarzeń, które zostały sklasyfikowane jako istotne zidentyfikowane zagrożenia, ważne potencjalne zagrożenia oraz brakujące informacje na podstawie skumulowanych doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Podmiot odpowiedzialny zaproponował również aktualizacją kodu terapeutycznej substancji chemicznej (ATC), aktualizację postmarketingowej ekspozycji, usunięcie formularzy kontrolnych dotyczących zdarzeń niepożądanych i strategii wyszukiwania zdarzeń niepożądanych.	[58]

Data	Treść komunikatu	Ref.
2021	Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP; ang. <i>risk management plan</i> ) dla produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), z którego wynika, że do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem leku należą: biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny, w tym uszkodzenia wątroby wywołane przez lek, neutropenia, sepsa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, perforacja narządów, krwawienie, nadciśnienie oraz zawał mięśnia sercowego. Ponadto, zgodnie z dokumentem EMA, do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Vargatef należą: tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa z wykluczeniem zawału mięśnia sercowego, działanie teratogenne, niewydolność wątroby, niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT	[59]
2019	Komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), dotyczący zmian w ChPL i ulotce dla pacjenta w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktów zawierających nintedanib (Ofev* i Vargatef) w związku z wystąpieniem potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym nintedanibem. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy dokładnie rozważyć ryzyko u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie	[60]
<b>FDA</b>		
2017	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zaburzeniami czynności wątroby w związku z doustnym przyjmowaniem nintedanibu w postaci kapsułek (produkt leczniczy Ofev*)	[40]
2020	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym produktami leczniczymi Ofev* oraz Vargatef. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka oraz w miarę możliwości ograniczyć wszelkie czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie	[61]
<b>MHRA</b>		
2020	Komunikat (zbliżony treścią do komunikatu FDA z 2020 roku) o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym produktami leczniczymi Ofev* oraz Vargatef. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka oraz w miarę możliwości ograniczyć wszelkie czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie	[63]

\*Lek zarejestrowany w śródmiąższowych chorobach płuc.

## DOCETAKSEL

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2021 roku dotyczący docetakselu (produkt leczniczy Taxotere) o potencjalnym zagrożeniu związanym z wystąpieniem rhabdomyolizy [42]. Jest to zdarzenie niewymienione w ChPL dla produktów zawierających DOC. Na pozostałych stronach nie znaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa docetakselu.

## 6.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO

### RAPORTY EUDRAVIGILANCE

Poniżej przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym, gromadzone przy użyciu systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia służą ocenie korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Należy podkreślić, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.

Zgodnie z danymi EudraVigilance (stan na 2 lipca 2022 roku) od czasu wprowadzenia na rynek:

- sotorasibu (2022 rok) zgłoszono 163 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu ,
- nintedanibu (2014 rok) zgłoszono 6959 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- docetakselu (1995 rok) zgłoszono 55 522 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 52) [64].

**Tabela 52.**  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 2 lipca 2022 roku)

Zdarzenia niepożądane	SOT	NIN*	DOC
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	163	6959	55 522

\*Obejmuje dane dla produktu Vargatef i Ofev.

## RAPORTY WHO

Zarządzana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization), baza VigiBase gromadzi doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od czasu rozpoczęcia zgłaszania zdarzeń dla:

- sotorasibu (rok 2019) zgłoszono 668 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zaburzeń ogólnych,
- nintedanibu (rok 2008) zgłoszono 18 894 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano podobnie jak w przypadku sotorasibu epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo jelitowych i zaburzeń ogólnych,
- docetakselu (rok 1995) zgłoszono 135 846 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń krwi i układu chłonnego i zaburzeń ogólnych (Tabela 53) [65].

**Tabela 53.**  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 7 lipca 2022 roku)

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	SOT	NIN*	DOC
Data pierwszego zgłoszenia	2019	2008	1995
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	17	600	36 034
Zaburzenia serca	14	1061	3908
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	13	147
Zaburzenia słuchu i błędnika	3	167	432
Zaburzenia endokrynologiczne	1	38	126

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	SOT	NIN*	DOC
Zaburzenia wzroku/oka	4	357	1699
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	203	11 031	22 830
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	145	5966	30 228
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	130	864	1477
Zaburzenia układu immunologicznego	2	162	3093
Infekcje i infestacje	23	2718	7881
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	40	1406	4102
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	85	4946	13 992
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	28	2940	5794
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31	1536	8991
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	102	886	2868
Zaburzenia układu nerwowego	35	3028	9906
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	x	1	69
Problemy z produktem	x	43	167
Zaburzenia psychiczne	14	1129	14 549
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12	657	1667
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	x	100	655
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	60	5211	14 156
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29	1262	42 901
Okoliczności społeczne	1	104	3631
Procedury chirurgiczne i medyczne	9	556	218
Zaburzenia naczyniowe	10	1112	9399

\*\*Obejmuje dane dla produktu Vargatef i Ofev.

### 6.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) zawierających sotorasib, nintedanib i docetaksel. W przypadku sotorasibu jak i nintedanibu bardzo częstymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia jelitowo-żołądkowe oraz podwyższone stężenia aminotransferaz. Dolegliwości hematologiczne takie jak neutropenia i niedokrwistość są z kolei często raportowanymi zdarzeniami związanymi ze stosowaniem docetakselu (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa sotorasibu, nintedanibu i docetakselu ujętego w ChPL**

Substancja	Bardzo częste zdarzenia, czyli występujące u $\geq 10\%$ pacjentów	Ref.
<b>SOT</b>	Do bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem sotorasibem należą niedokrwistość; ból głowy; kaszel, duszność; biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha; ból stawów, ból pleców; zmęczenie, gorączka; zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	[4]
<b>NIN*</b>	Do bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem nintedanibem należą neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna); zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej; neuropatia obwodowa; krwawienie; biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy alkalicznej we krwi; zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej, wysypka, łysienie.	[66]
<b>DOC</b>	Do bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem docetakselem należą neutropenia (54% zdarzeń w stopniu 4.), niedokrwistość (11% w stopniu 3 i 4.), astenia (12% - ciężkie przypadki), ponadto trombocytopenia; brak łaknienia; obwodowa neuropatia czuciowa; nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka; łysienie, odczyny skórne; astenia, zatrzymanie płynów, ból	[56]

\*Obejmuje dane dla produktu leczniczego Vargatef.



## 7. Ocena korzyści klinicznej

Pacjenci z uprzednio leczonym systemowo niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C to grupa, która obecnie nie ma dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie. Jediną dostępną dla tej populacji chorych opcją leczenia jest chemioterapia, która jest związana z występowaniem ogólnoustrojowych toksyczności, przy istotnie ograniczonej skuteczności. Chorzy ci pozostają więc bez dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie, których stosowanie stało się obecnie złotym standardem postępowania w terapii pacjentów onkologicznych. W celu sprawdzenia czy sotorasib odpowiada na niezaspokojone potrzeby ww. populacji w niniejszym rozdziale zaprezentowano ocenę jego korzyści klinicznej specjalnie opracowanym narzędziem ESMO.

**Narzędzie:** Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania sotorasibu w oparciu o badanie CodeBreaK100 przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [67]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Aneks F.3).

**Metoda oceny:** Zastosowano formularz nr 3 przeznaczony do oceny terapii na podstawie badań jednoramiennych we wskazaniach obejmujących choroby sierocne (*orphan disease*) oraz we wskazaniach o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR.

W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania CodeBreaK100 (24,9 mies. dla analizy uwzględniającej pacjentów z fazy I/II oraz 15,3 mies. dla danych uwzględniających pacjentów z II fazy badania).

**Zasady oceny:** Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 3 wynosi 4 punkty (4/4) i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej z zastosowania ocenianej interwencji.

**Wynik oceny:** Terapia sotorasibem w badaniu CodeBreaK100 uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej i stanowi argument wspierający szybką refundację wnioskowanej terapii w populacji docelowej.

Szczegółową ocenę korzyści klinicznej sotorasibu z zastosowaniem formularza 3 wg ESMO MCBS przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy przedstawia Tabela 55.

**Tabela 55.**  
**Ocena korzyści klinicznej sotorasibu w badaniu CodeBreaK100**

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>GRADE 3</b>		
PFS $\geq$ 6 mies.	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) $\geq$ 60%	-	-
ORR (PR+CR) $\geq$ 20% i <60% i czas trwania odpowiedzi $\geq$ 9 mies.	✓	ORR w analizie uwzględniającej pacjentów z I i II fazy: 41%; czas trwania odpowiedzi na leczenie 12,3 mies. ORR i czas trwania odpowiedzi w analizie uwzględniającej pacjentów z II fazy: 37% i 11,1 miesiąca
<b>GRADE 2</b>		
PFS $\geq$ 3 i <6 mies	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) $\geq$ 40% i <60%	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) $\geq$ 20% i <40% i czas trwania odpowiedzi $\geq$ 6 mies. i <9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
<b>GRADE 1</b>		
PFS 2 – <3 mies.	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) $\geq$ 20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi $\geq$ 6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>3</b>
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4 <sup>a</sup>		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ LC13
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Odczuwanie poszczególnych objawów typowych dla raka płuca tj. kaszel, ból w klatce piersiowej lub duszności pozostaje na stabilnym poziomie lub ulega poprawie po zastosowaniu SOT mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ C30
Czy występowało $\geq$ 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie <sup>b</sup>	-	Nie odnotowano.
<b>Dodatkowe punkty</b>		<b>+1</b>
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>4 (KORZYŚĆ KLINICZNA)</b>

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało  $\geq$ 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności.

b) \*Nie dotyczy łusienienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

## 8. Wnioski

Sotorasib (Lumykras®) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z uprzednio leczonym systemowo, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C.

W ramach badania rejestracyjnego fazy I i II CodeBreak100 u ponad 80% chorych leczonych sotorasibem uzyskano kontrolę choroby, a ponad 1/3 chorych odpowiedziała na otrzymane leczenie. Warto podkreślić, że uzyskiwana przez pacjentów odpowiedź na leczenie miała charakter szybki – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła jedynie 1,4 mies., a 70% pacjentów uzyskało odpowiedź przed pierwszą oceną obrazową dokonywaną 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a także długotrwały (mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,3 mies.), co świadczy o wysokiej skuteczności przeciwnowotworowej sotorasibu.

Przełożyło się to na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów, którego mediana wyniosła ponad rok, a także na uzyskanie ponad półrocznej mediany przeżycia wolnego od progresji choroby. Odsetki 1-letniego i 2-letniego przeżycia pacjentów także były wysokie wynosząc odpowiednio 51% i 33%, mimo, że populacja docelowa obejmuje pacjentów z NDRP o niekorzystnym rokowaniu, będących już po 1–3. wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Należy tu zauważyć, że zgodnie z wynikami badań obserwacyjnych przytoczonych w APD (Rozdz. 2.5) mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C ulega pogorszeniu z każdą kolejną linią leczenia – 2. linii leczenia wynosi 10,1 mies., a w 4. zaledwie 3 mies. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji uległa z kolei skróceniu odpowiednio z 6 miesięcy do mniej niż 2 miesięcy [1]. W świetle powyższego wykazana dla sotorasibu skuteczność w zakresie OS i PFS jest tym bardziej przełomowa, pozwalając na uzyskanie mediany OS równej 12,5 mies. dla pacjentów, którzy otrzymali tą terapię w 2-giej i dalszych liniach leczenia, przy medianie liczby wcześniejszych linii leczenia wynoszącej w tej analizie zbiorczej 2, co oznacza, że sotorasib był stosowany u tych pacjentów najczęściej w 3. linii).

Sotorasib cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, typowym dla terapii ukierunkowanej molekularnie podawanej doustnie. Podczas terapii sotorasibem najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były m.in. biegunka, nudności, wymioty, wzrost stężenia aminotransferaz czy zmęczenie. Należy zaznaczyć, że w długoterminowej obserwacji pacjentów stosujących sotorasib rzadko pojawiały się zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem, a te występujące miały łagodny stopień nasilenia i były to te same zdarzenia, które odnotowano dla wcześniejszych median okresu obserwacji (brak zdarzeń nowego typu).

Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa przekładają się na utrzymanie stabilnej ogólnej jakości życia pacjentów, a w zakresie występowania objawów związanych z rakiem płuca

prowadzą do ustabilizowania lub zmniejszenia ich stopnia uciążliwości, co niewątpliwie jest bardzo ważne z punktu widzenia pacjentów w zaawansowanej chorobie nowotworowej.

Przytoczone powyżej wyniki dotyczące skuteczności sotorasibu zostały uznane przez agencję regulatorową EMA za istotne klinicznie, a profil bezpieczeństwa za akceptowalny. Za uznaniem wysokiej skuteczności sotorasibu przemawia także fakt nadania tej terapii przez FDA miana przełomowej (ang. *breakthrough therapy*).

Warto podkreślić, że o wysokim znaczeniu terapeutycznym sotorasibu świadczą również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem oceny w skali ESMO-MCBS. Ocenę tą przeprowadzono z uwagi na występowanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w populacji docelowej, a taką populacją są niewątpliwie pacjenci z obecnością mutacji KRAS p.G12C którzy w Polsce nie mają dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie. Sotorasib uzyskał w skali ESMO-MCBS maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co przemawia za wysoką zasadnością jego refundacji.

O wysokiej wartości klinicznej sotorasibu względem stosowanej u chorych z mutacją KRAS G12C chemioterapii

Wyniki zestawień jakościowych potwierdzają widoczną skuteczność sotorasibu w porównaniu z docetakselem, oraz w porównaniu do skojarzenia nintedanibu z docetakselem. Zestawienie wyników dla sotorasibu i tej terapii skojarzonej stosowanych w populacji objętej w Polsce refundacją tj. wśród pacjentów leczonych w 2. linii leczenia wskazało na prawie 1,7-krotnie dłuższy czas trwania okresu wolnego od progresji choroby oraz około 2-krotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego pacjentów.

**Tabela 56.**  
Podsumowanie wyników badania CodeBreaK100 dla SOT stosowanego w NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Skuteczność terapii	Faza II, N = 126	Faza I + II, N = 174
	Mediana OB: 15,3 mies.	Mediana OB: 24,9 mies.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie komisji	46/124 (37%)	70/172 (41%)
Kontrola choroby (DCR) w ocenie komisji	100/124 (81%)	144/172 (84%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie [95%CI]	11,1 mies. [6,9; 15,0]	12,3 mies. [7,1; 15,0]
Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) [95%CI]	6,8 mies. [5,1; 8,2]	6,3 mies. [5,3; 8,2]
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów (OS) [95%CI]	12,5 mies. [10,0; NE]	12,5 mies. [10,0; 17,8]
Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym [95%CI]	W 12. miesiącu	51% [42; 60]
	W 24. miesiącu	bd
		33% [25; 40]

OB – okres obserwacji;

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

Tabela 58.

Podsumowanie wyników porównania jakościowego skuteczności SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia NDRP w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce

Punkt końcowy	SOT vs NIN + DOC
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów (OS)	[REDACTED] vs 12,6 mies.
Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS)	[REDACTED] vs 4,2 mies.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	40% vs 5%

\*CodeBreak100 vs LUME-Lung1.

## 9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. W badaniu CodeBreaK100 II fazy wszyscy pacjenci charakteryzowali się stanem sprawności ECOG równym 0 lub 1, natomiast zapisy proponowanego programu lekowego dopuszczają także leczenie pacjentów z ECOG równym 2. Niemniej jednak do fazy I badania dopuszczano pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym 2. Ogółem do badania fazy I włączono 5% chorych ze stopniem sprawności 2.
2. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] W ramach uzupełnienia ww. porównań przeprowadzono także porównania o charakterze jakościowym. Jednocześnie uwzględniono fakt, że porównanie oparte na zestawieniu jakościowym wyników cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.
3. Brak dostępności badań dla komparatorów, w których przedstawiono wyniki dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C.
  - a. Konieczne było wnioskowanie o skuteczności DOC na podstawie badań przeprowadzonych w szerszej populacji, bo uwzględniającej pacjentów z obecnością mutacji KRAS. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi literaturowymi mutacja p.G12C w genie KRAS występuje u około 40% pacjentów z NDRP z mutacją KRAS. Można więc przyjąć, że pewien odsetek pacjentów we włączonych badaniach dla DOC charakteryzował się obecnością mutacji KRAS p.G12C. Trzeba też dodać, że jak wykazano we wstępnej analizie klinicznej uwzględnionej w APD [3] pacjenci z obecnością mutacji KRAS p.G12C oraz z obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C mają podobną charakterystykę i uzyskują zbliżone wyniki leczenia. Można więc przyjąć, że porównanie skuteczności interwencji w populacji KRAS p.G12C z komparatorem stosowanym w populacji z mutacją KRAS nie jest obciążone ograniczeniem wynikającym z heterogeniczności populacji pacjentów.
  - b. Brak dostępnego badania dla komparatora NIN + DOC uwzględniającego wyniki dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS. Konieczne było wnioskowanie o skuteczności NIN + DOC na podstawie badań przeprowadzonej w szerszej populacji, bo uwzględniającej pacjentów z obecnością lub brakiem mutacji KRAS. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi literaturowymi mutacja w genie KRAS występuje u około 25–33% pacjentów z NDRP. Można więc przyjąć, że pewien odsetek pacjentów we włączonym badaniu dla NIN + DOC LUME-Lung1 charakteryzował się obecnością mutacji KRAS, w tym i KRAS p.G12C. Dodać należy, że z uwagi na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce porównanie SOT z NIN + DOC objęło wyłącznie pacjentów z NDRP o histologii raka gruczołowego leczonych w 2. linii.,

- c. Brak dostępnych badań dla obu komparatorów uwzględniających pacjentów leczonych w 2–4. linii, a więc odpowiadających w pełni kryteriom włączenia do badania CodeBreaK100. Większość wyników dla DOC oraz wszystkie wyniki dla terapii NIN + DOC dotyczą pacjentów leczonych w 2. linii, a więc pacjentów mniej przeleczonych w porównaniu z pacjentami z badania CodeBreaK100, którzy stosowali 1–3. wcześniejsze linie leczenia. Mając na uwadze wyniki badań obserwacyjnych przedstawionych w APD (Rozdz. 2.5) [1], które wykazały, że z kolejną linią leczenia pogorszeniu ulegają wyniki przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji można przypuszczać, że wyniki uzyskane dla komparatorów są zawyżone względem SOT. [REDACTED]
4. Ograniczone dowody dotyczące efektywności rzeczywistej SOT. W toku prac nad analizą nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych dotyczących SOT spełniających kryteria kwalifikacji. Należy jednak zaznaczyć, że dostępna jest publikacja z opisem pojedynczego przypadku pacjenta stosującego SOT w Polsce [68] (szczegóły dotyczące opisu pojedynczego przypadku przedstawiono w dyskusji (Rozdz. 10) niniejszej analizy) oraz abstrakt konferencyjny Chour 2022 dotyczący występowania hepatotoksyczności u pacjentów stosujących bezpośrednio przed sotorasibem leki immunoterapeutyczne [55]. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że ograniczone dane dotyczące efektywności rzeczywistej SOT mogą wynikać z faktu, iż rejestracja terapii nastąpiła niedawno (rejestracja EMA w styczniu 2022 roku).

## 10. Dyskusja

Rak płuca, w tym jego najczęściej występujący niedrobnokomórkowy typ histologiczny wciąż zajmuje czołowe miejsca pod względem zachorowalności i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. Szczególnym problemem związanym z chorobą jest jej późne rozpoznanie – najczęściej w stadium III lub IV, a więc w stadiach wykluczających przeprowadzenie zabiegu operacyjnego i związanych z bardzo niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów.

Ciągły rozwój nauki umożliwia dokładne poznanie mechanizmów molekularnych powstawania komórek nowotworowych, dzięki czemu możliwe jest opracowywanie leków działających w kierunku zablokowania tych mechanizmów. Przykładami tego typu leków są leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych ukierunkowanych na zmiany mutacyjne w genie EGFR, w tym mutacji T790M lub kinaz tyrozynowych ALK i ROS1 ukierunkowanych na zablokowanie receptora zrearanżowanej kinazy ALK lub ROS1.

Znanym już od lat 80-tych zaburzeniem występującym w komórkach NDRP są mutacje genu KRAS. Wśród nich najczęściej spotykaną jest mutacja punktowa prowadząca do zamianie glicyny na cysteinę w kodonie 12 (mutacja KRAS p.G12C). Szacuje się, że ten podtyp mutacji występuje u około 13% pacjentów z NDRP i stanowi 40% wszystkich mutacji w genie KRAS. Mimo długoletniej i ugruntowanej wiedzy dotyczącej występowania mutacji KRAS oraz wielu prób stworzenia leku adresującego tę mutację, nie było do tej pory zarejestrowanego leku ukierunkowanego na tę zmianę molekularną.

W styczniu 2022 roku EMA zarejestrowała sotorasib (produkt leczniczy Lumykras®) będący pierwszym w swojej klasie małącząsteczkowym selektywnym i nieodwracalnym inhibitorem onkogenu KRAS p.G12C. Odnotowane wyniki badania rejestracyjnego CodeBreak100 I/II fazy dotyczące skuteczności sotorasibu zostały uznane przez tę agencję regulatorową za istotne klinicznie, a profil bezpieczeństwa za akceptowalny. Sotorasib blokuje sygnalizację i przeżywalność komórek nowotworowych, hamuje wzrost komórek i wywołuje apoptozę selektywnie w guzach zawierających mutację KRAS G12C, czynnik stymulujący karcenogenezę. Sotorasib jest więc pierwszym na świecie lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z mutacją KRAS p.G12C. O wysokiej wartości innowacyjnej i klinicznej sotorasibu świadczy również fakt, że amerykańska agencja regulatorowa (FDA) oznaczyła go mianem terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy*), a więc terapii o obiecujących wynikach leczenia w istotnym wskazaniu terapeutycznym.

Warto również zauważyć, że lek ten jest przyjmowany doustnie w wygodnej formie tabletek co niweluje konieczność wizyt pacjenta w celu otrzymania terapii w warunkach ambulatoryjnych, ułatwiając prowadzenie terapii z punktu widzenia pacjenta oraz przekładając się na oszczędności dla



systemu (zarówno w odniesieniu do zasobów osobowych w szpitalu, jak i wydatków na świadczenia – koszt wizyt na podanie).

Obecnie w Polsce pacjenci, u których wykryto obecność innych zaburzeń cytogenetycznych jak mutacje (EGFR, T790M) bądź rearanżacje (ALK, ROS1) mają szeroki dostęp do wielu terapii celowanych refundowanych w ramach programu B.6, jednakże żaden z nich nie adresuje potrzeb pacjentów z mutacją KRAS p.G12C.

Jak wspomniano powyżej podstawą rejestracji sotorasibu w USA i w Europie było nierandomizowane badanie I/II fazy bez grupy kontrolnej CodeBreak100. Wyniki dla ponad 2-letniego okresu obserwacji badania wykazały, że pacjenci leczeni sotorasibem uzyskują ponad roczną medianę przeżycia i ponad półroczną medianę przeżycia wolnego od progresji. U ponad 1/3 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie. Wyniki dla sotorasibu uzyskane w warunkach klinicznych uzyskują potwierdzenie w rzeczywistej praktyce, czego dowodem są opublikowane wyniki leczonego w Polsce 62-letniego pacjenta z NDRP. Pacjent ten po wcześniejszym leczeniu cisplatyną i pemetrekselem (2019 rok), a następnie immunoterapią atezolizumabem był badany w kierunku występowania mutacji KRAS p.G12C. Po potwierdzeniu występowania mutacji KRAS p.G12C w październiku 2020 roku otrzymał sotorasib, który zapewnił stabilizację choroby. W momencie publikacji wyników sotorasib z powodzeniem stosowano u pacjenta od ponad 1 roku [70]. Widocznym jest więc, że w opinii agencji regulatorowych dostępny pakiet dowodowy jest wystarczający dla uznania wysokiej skuteczności i wartości klinicznej sotorasibu, która znajduje potwierdzenie w wynikach doniesień RWE. Warto jest również w tym miejscu zauważyć, że podobnie jak sotorasib również część z obecnie refundowanych w Polsce leków celowanych we wskazaniu NDRP (tj. lorlatynib w rearanżacji ALK, kryzotynib w rearanżacji ROS1, czy ozymertynib w mutacjach EGFR), w toku oceny HTA i procesu refundacyjnego dysponowała bazą dowodową opartą o badania rejestracyjne II fazy, która w oczach środowiska klinicznego i decydentów była jednak wystarczająca aby wykazać ich wysoką skuteczność i wartość kliniczną i posłużyła za podstawę objęcia ich refundacją [68, 69].

Warto także zaznaczyć, że wysoka skuteczność sotorasibu została wykazana w badaniu, które uwzględniało pacjentów leczonych w 2–4. linii, a jak przedstawiono to w APD (Rozdz. 2.5) mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C ulega pogorszeniu z każdą kolejną linią leczenia. Dane z przytoczonego w APD badania obserwacyjnego opartego na danych z bazy AACR GENIE wskazują, że mediana przeżycia całkowitego ulega skróceniu z 10,1 mies. w 2. linii leczenia do 3 miesięcy w 4. linii. Mediana przeżycia wolnego od progresji natomiast uległa z kolei skróceniu odpowiednio z 6 miesięcy do mniej niż 2 miesięcy.

W ramach przytoczonego wyżej opisu przypadku potwierdzono również udowodniony w badaniu CodeBreak100 akceptowalny profil bezpieczeństwa sotorasibu [70]. Ponad roczne stosowanie sotorasibu wiązało się z dobrą tolerancją leku. Występujące w trakcie leczenia sotorasibem wyższe stężenia aminotransferaz mogą być najprawdopodobniej związane z wcześniej stosowanym leczeniem immunoterapeutycznym, czego dowodem są wyniki badania obserwacyjnego w formie abstraktu konferencyjnego Chour 2022 [55]. W ramach tej analizy 48 pacjentów leczonych było

sotorasibem bezpośrednio po leczeniu immunoterapeutycznym (leczenie sekwencyjne), natomiast 54 leczonych sotorasibem, z których część (83%) otrzymywało wcześniej leki immunoterapeutyczne, ale nie jako ostatnią linię wcześniejszego leczenia (leczenie niesekwencyjne). Wyniki analizy wykazały, że w przypadku leczenia sekwencyjnego podwyższone stężenia aminotransferazy alaninowej występowały u odpowiednio 8% i 2% pacjentów leczonych sekwencyjnie i niesekwencyjnie. Natomiast podwyższone stężenia aminotransferazy asparaginianowej występowały odpowiednio u 7% i u 2% pacjentów z porównywanych grup [55].

Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa przekłada się na pozytywne wyniki sotorasibu w zakresie raportowanej jakości życia pacjentów. Stosowanie sotorasibu w ramach badania klinicznego CodeBreaK100 wpływało na utrzymywanie stabilnej średniej globalnej jakości życia pacjentów i funkcjonowania fizycznego mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Terapia sotorasibem zapewnia również stabilizację lub poprawę w zakresie odczuwania objawów NDRP takich jak kaszel, ból w klatce piersiowej oraz duszność mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13. Dodać należy, że także w warunkach rzeczywistej praktyki u pacjenta leczonego sotorasibem wykazano poprawę apetytu oraz ogólnej sprawności [70].

[REDACTED]

O przewadze sotorasibu nad docetaksem świadczą również wyniki porównań o charakterze jakościowym. Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących sotorasib wyniosła 12,5 miesiąca, a w przypadku pacjentów stosujących docetaksel 6,4–10,5 mies. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów stosujących sotorasib wyniosła ponad pół roku (6,3 miesiąca), a u pacjentów leczonych docetaksem jedynie 3 miesiące. Większość wyników dla docetakselu dotyczyło pacjentów leczonych w 2. linii, a więc pacjentów mniej przeleczonych w porównaniu z pacjentami z badania CodeBreaK100, którzy stosowali 1–3. wcześniejsze linie leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

██████████ O wysokiej skuteczności działania przeciwnowotworowego sotorasibu świadczy także wysoki (41%) odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie. Jest to wartość około trzykrotnie wyższa niż w przypadku leczenia docetakselem (14%) i aż 8-krotnie wyższa w porównaniu z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (5%). Co więcej, odpowiedź na leczenie sotorasibem jest długotrwała (mediana czasu odpowiedzi na leczenie wynosi ok. 1 roku), co znacznie przekracza uzyskiwaną długość odpowiedzi na leczenie w przypadku komparatorów (oscylującej w granicach niecałych 3 mies.).

Wyniki porównań jakościowych wskazały na zbliżony profil bezpieczeństwa pomiędzy sotorasibem i docetakselem i nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem. Należy tu jednak zauważyć, że w badaniu SELECT-1 u pacjentów stosujących docetaksel stosowano profilaktykę G-CSF, mającą na celu ograniczenie występowania zdarzeń typu neutropenia lub gorączka neutropeniczna. Niewątpliwie przełożyło się to na istotne zmniejszenie częstości i nasilenia tych zdarzeń obserwowanych w tym badaniu dla docetakselu, a tym samym miało bezpośredni wpływ na wyniki przeprowadzonego porównania profili bezpieczeństwa sotorasibu vs docetaksel..

Występowanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w populacji docelowej dla sotorasibu tj. wśród pacjentów z lokalnie zaawansowanym NDRP, z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego było przesłanką przeprowadzenia oceny klinicznej sotorasibu z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS. Sotorasib uzyskał maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co świadczy o jego wysokiej wartości terapeutycznej i stanowi argument za szybkim wprowadzeniem jego finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, sotorasib to pierwszy celowany lek zarejestrowany przez EMA i FDA w terapii dorosłych pacjentów z NDRP ze stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C i adresujący potrzeby tej grupy. Pacjenci z mutacją KRAS p.G12C to szczególna grupa pacjentów, do tej pory pozbawiona terapii ukierunkowanej molekularnie, u której obecnie stosuje się powszechnie dostępne metody leczenia o niezadawalającej skuteczności. Pacjenci stosujący sotorasib uzyskują mediany przeżycia na poziomie ponad 1 roku oraz mediany przeżycia wolnego od progresji wynoszące ponad pół roku. Sotorasib adresuje więc istniejącą od wielu lat niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12C.

# 11. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

**Tabela 59.**  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AKL Rozdz. 3., Aneks A
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
1. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
2. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2.
3. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
4. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2 APD Rozdz. 8.1
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>	
1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4,5
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8
<b>§ 4.4</b>	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD [1]

## 12. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
3. Ministerstwo Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniami. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634>.
4. ChPL Lumykras (sotorasib). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154095/anx\\_154095\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154095/anx_154095_pl.pdf).
5. [REDACTED]
6. HealthQuest. (2015) Analiza skuteczności klinicznej. Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/131/AW/131\\_AW\\_OT\\_4351\\_43\\_VARGATEF\\_\[nintedanib\]\\_AK\\_2016.01.21.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AW/131_AW_OT_4351_43_VARGATEF_[nintedanib]_AK_2016.01.21.pdf).
7. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
8. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers M, Sterne J. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
9. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (5.4.2022).
10. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
11. [REDACTED]
12. Szwarz N, Kaczorek-Juszkiewicz A, Kalbarczyk A. (2019) Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod. Dostęp: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20prze%C4%85d%20o%20zastosowanych%20metod.pdf>.
13. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, i in. (2021) Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *New England Journal of Medicine* 384(25):2371–2381.
14. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang Y-J, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, i in. (2020) KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine* 383(13):1207–1217.
15. Dy GK, Govindan R, Velcheti V. (2022) CT008 - Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreak100. Presented at American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 8-13, 2022; New Orleans. Dostęp: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10517/presentation/20150>.
16. Li B, Skoulidis F, Falchook G, Sacher A, Velcheti V, Dy G, Price T, Borghaei H, Schuler M, Kato T, Takahashi T, Spira A, Ramalingam S, Besse B, Barlesi F, i in. (2021) PS01.07 Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p.G12C Mutant NSCLC: First Disclosure of the Codebreak 100 Primary Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 16(3):S61.
17. Skoulidis F, Li B, Govindan R. (2021) Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreak 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer.



- ganetespi, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1). *Ann Oncol* 26(8):1741–1748.
37. Synta Pharmaceuticals Corp. (2015) A Randomized, Phase IIB/III Study of Ganetespi (STA-9090) in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Subjects With Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348126> (22.6.2022).
  38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, i in. (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389(10066):255–265.
  39. Hoffmann-La Roche. (2019) A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227> (21.6.2022).
  40. EMA. (2017) Assessment report. Tecentriq. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  41. AOTMiT. (2015) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/131/AWA/131\\_OT\\_4351\\_43\\_VARGATEF\\_nintedani\\_b\\_ndrp\\_II\\_2016.01.21\\_AWA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AWA/131_OT_4351_43_VARGATEF_nintedani_b_ndrp_II_2016.01.21_AWA.pdf).
  42. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S, LUME-Lung 1 Study Group. (2014) 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. *Lancet Oncol* 15(2):143–155.
  43. Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Gribsch I, Palmer M, Reck M, i in. (2015) Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 51(3):317–326.
  44. LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194> (23.6.2022).
  45. EMA. (2014) CHMP assessment report. Vargatef. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vargatef-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vargatef-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  46. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf).
  47. ChPL Tecentriq (atezolizumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf).
  48. ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf).
  49. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. (2013) Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 24(9):2371–2376.
  50. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, Abreu FB de, Black CC, Gutmann EJ, Liu X, Tafe LJ, Amos CI, Tsongalis GJ. (2016) The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet* 209(5):195–198.
  51. Ruppert A-M, Beau-Faller M, Debieuvre D, Ouafik L, Westeel V, Rouquette I, Mazières J, Binguier P-P, Monnet I, Escande F, Ricordel C, Merlio J-P, Janicot H, Lemoine A, Foucher P, i in. (2020) Outcomes of Patients With Advanced NSCLC From the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique Biomarkers France Study by KRAS Mutation Subtypes. *JTO Clinical and Research Reports* 1(3):100052.
  52. Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, Graziano P, Minari R, Bono F, Sapino A, Manotti L, Troncone G, Pisapia P, Girlando S, Buffoni L, i in. (2022) Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach: a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice. *J Clin Pathol* 75(4):234–240.
  53. Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, Pawlak A, Mino-Kenudson M, Yeap BY, Riely GJ, Iafrate AJ, Arcila ME, Ladanyi M, Engelman JA, Dias-Santagata D, i in. (2013) ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 19(15):4273–4281.
  54. Désage A-L, Léonce C, Swalduz A, Ortiz-Cuaran S. (2022) Targeting KRAS Mutant in Non-Small Cell Lung Cancer: Novel Insights Into Therapeutic Strategies. *Frontiers in Oncology* 12:.
  55. Chour A, Denis J, Lafitte C, Mascaux C, Zysman M, Lemaitre A, Swalduz A, Gounant V, Cortot A, Darrason M, Cadranel J, Auclin E, Basse C, Tissot C, Decroisette C, i in. (2022) 37P Sotorasib-induced liver and non-

- liver toxicity associated with sequential sotorasib following anti-PD(L)1 in KRASG12C mutant lung cancer. *Annals of Oncology* 33:S49–S50.
56. ChPL Docetaxel Accord (docetaxel). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf).
  57. EMA. (2022) List of medicinal products under additional monitoring. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf).
  58. PRAC. Draft agenda for the meeting on 04-07 July 2022. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-july-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-july-2022_en.pdf).
  59. EMA. (2021) Summary of risk management plan for Vargatef (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
  60. PRAC. (2019) PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 July 2019 PRAC meeting (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf).
  61. FDA. (2020) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
  62. FDA. (2017) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
  63. MHRA. (2020) Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection>.
  64. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
  65. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
  66. ChPL Vargatef (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf).
  67. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Taberero J, Zielinski C, Piccart MJ, Vries EGE de. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
  68. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/150/AWA/150\\_AWA\\_OT.4331.6.2017\\_XALKORI\\_\[kryzotynib\]\\_ROS1\\_2018.01.05.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROS1_2018.01.05.pdf).
  69. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/085/AWA/ot.4331.18.2020\\_lorviqua\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/085/AWA/ot.4331.18.2020_lorviqua_bip.pdf).
  70. Chmielewska I. (2022) Long-term overall survival in a patient with non-small cell lung cancer with KRAS mutation — case report. *Oncology in Clinical Practice* 0(0):DOI: 10.5603/OCP.2022.0006.
  71. ESMO. (2017) ESMO-magnitude of clinical benefit scale v1.1. Evaluation form 3. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/117393/2059180/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-3.pdf>.



## 13. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....	14
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla sotorasibu .....	18
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie przeprowadzone w celu identyfikacji badań dla komparatorów DOC oraz NIN + DOC przeprowadzonych w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C oraz KRAS w oparciu o SLR otrzymany od Zamawiającego [5].....	18
Tabela 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie przeprowadzone w celu identyfikacji badań dla komparatora NIN + DOC w oparciu o przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę HealthQuest w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Vargatef stosowanego w NDRP [6].....	19
Tabela 5.	Publikacje włączonego do analizy klinicznej badania CodeBreaK100 .....	25
[REDACTED]		
Tabela 7.	Publikacje włączonego do analizy klinicznej badania LUME-Lung1.....	30
Tabela 8.	Dostępność charakterystyk i wyników z poszczególnych faz badania CodeBreaK100.....	33
Tabela 9.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreaK100 i SELECT-1 .....	36
Tabela 10.	Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań CodeBreaK100 i SELECT-1 .....	37
[REDACTED]		
Tabela 12.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreaK100 i badań dla DOC .....	40
Tabela 13.	Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań CodeBreaK100 i badań dla DOC .....	40
Tabela 14.	Ocena homogeniczności w zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych badań CodeBreaK100 i badań dla DOC – analiza skuteczności .....	42
Tabela 15.	Ocena homogeniczności w zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych badań CodeBreaK100 i badań dla DOC – analiza bezpieczeństwa .....	42
Tabela 16.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreaK100 i LUME-Lung1.....	45
Tabela 17.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki badań CodeBreaK100 i LUME-Lung1 .....	45
Tabela 18.	Ocena homogeniczności w zakresie dostępności ocenianych punktów końcowych badań CodeBreaK100 i LUME-Lung-1.....	46
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100 .....	48
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 mies. ....	49
Tabela 21.	Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100.....	49
Tabela 22.	Przeżycie wolne od progresji pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100 .....	50
Tabela 23.	Przeżycie całkowite pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100 .....	51
Tabela 24.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreaK100.....	51
Tabela 25.	Zaprzestanie terapii w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreaK100 faza II) .....	52
Tabela 26.	Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreaK100 faza II) .....	53


Tabela 27.	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II) <sup>a</sup> .....	54
Tabela 28.	Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza I + II).....	54
Tabela 29.	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza I + II).....	55
Tabela 30.	Średnia* zmiana jakości życia względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC-13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II).....	56
Tabela 31.	Ocena wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia mierzona skalą Likerta w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II)*.....	56
		
Tabela 34.	Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC.....	64
Tabela 35.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC.....	64
Tabela 36.	Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce.....	65
Tabela 37.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC.....	66
Tabela 38.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce.....	67
Tabela 39.	Przeżycie całkowite dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC.....	68
Tabela 40.	Przeżycie całkowite dla porównania SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce.....	69
Tabela 41.	Zaprzestanie terapii dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C dla SOT i KRAS dla DOC [n/N (%)].....	69
Tabela 42.	Zaprzestanie terapii dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników.....	69
Tabela 43.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników.....	71
Tabela 44.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników*.....	71
Tabela 45.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników*.....	72
Tabela 46.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3.st. uznane za związane z leczeniem dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników.....	73
Tabela 47.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane 4.st. uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników*.....	73
Tabela 48.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane ≥3 st. uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC – zestawienie wyników*.....	74
Tabela 49.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników.....	74
Tabela 50.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników*.....	74
Tabela 51.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla nintedanibu.....	76
Tabela 52.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 2 lipca 2022 roku).....	78
Tabela 53.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 7 lipca 2022 roku).....	78

Tabela 54.	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa sotorasibu, nintedanibu i docetakselu ujętego w ChPL.....	80
Tabela 55.	Ocena korzyści klinicznej sotorasibu w badaniu CodeBreak100 .....	82
Tabela 56.	Podsumowanie wyników badania CodeBreak100 dla SOT stosowanego w NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	84
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 58.	Podsumowanie wyników porównania jakościowego skuteczności SOT vs NIN + DOC w 2. linii leczenia NDRP w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce .....	85
Tabela 59.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	92
Tabela 60.	Wyniki wyszukiwania dla sotorasibu w bazie MEDLINE (PubMed).....	102
Tabela 61.	Wyniki wyszukiwania dla sotorasibu w bazie Embase .....	102
Tabela 62.	Wyniki wyszukiwania dla sotorasibu w bazie Cochrane .....	103
Tabela 63.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków .....	103
Tabela 64.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla sotorasibu) .....	104
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 69.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) SLR otrzymanego od Zamawiającego dla komparatorów (docetakselu i nintedanibu) w bazie MEDLINE (PubMed) .....	111
Tabela 70.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) SLR otrzymanego od Zamawiającego dla komparatorów (docetakselu i nintedanibu) w bazie Embase.....	113
Tabela 71.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) SLR otrzymanego od Zamawiającego dla komparatorów (docetakselu i nintedanibu) w bazie Cochrane .....	114
Tabela 72.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych - nintedanib.....	115
Tabela 73.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków - docetaksel.....	116
Tabela 74.	Wykaz badań włączonych do SLR otrzymanego od Zamawiającego, które nie spełniały kryteriów kwalifikacji do niniejszej analizy wraz z przyczynami wykluczenia.....	117
Tabela 75.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne SLR otrzymanego od Zamawiającego).....	119
Tabela 76.	Kryteria włączenia i wykluczenia przeszukania przeprowadzonego w celu identyfikacji badań dla komparatora NIN + DOC firmy HealthQuest w ramach wniosku o finansowanie nintedanibu (produktu Vargatef) z 2015 roku (przeszukanie oryginalne przeprowadzono w 2014 roku) [6].....	126
Tabela 77.	Wyniki oryginalnego przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Medline.....	128
Tabela 78.	Wyniki oryginalnego przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Embase .....	130
Tabela 79.	Wyniki oryginalnego przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Cochrane .....	132
Tabela 80.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego przez firmę HealthQuest w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Medline (PubMed).....	134

Tabela 81.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Embase .....	136
Tabela 82.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku dla nintedanibu) – baza Cochrane.....	137
Tabela 83.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych - nintedanib.....	138
Tabela 84.	Wykaz badań włączonych do przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach wniosku o finasowanie leku Vargatef złożonego AOTMiT w 2015 roku, które nie spełniały kryteriów kwalifikacji do niniejszej analizy wraz z przyczynami wykluczenia.....	139
Tabela 85.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne SLR firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach wniosku o finasowanie leku Vargatef złożonego AOTMiT w 2015 roku).....	141
Tabela 86.	Charakterystyka badania CodeBreak100 I fazy z uwzględnieniem pacjentów zarówno z NDRP jak i innymi typami nowotworów litych, którzy stosowali SOT w zarejestrowanej dawce.....	146
Tabela 87.	Charakterystyka pozostałych badań dla docetakselu.....	151
Tabela 88.	Ocena wiarygodności badania CodeBreak100 (skala NICE) .....	158
Tabela 89.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SELECT-1 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	159
Tabela 90.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Blumeschein 2015 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	162
Tabela 91.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GALAXY-1 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	165
Tabela 92.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OAK na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	168
Tabela 93.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LUME-Lung1 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	171
Tabela 94.	Ekspozycja na leczenie SOT w badaniu CodeBreak100 (faza II).....	174
Tabela 95.	Czas trwania leczenia SOT w badaniu CodeBreak100 (faza II) .....	174
Tabela 96.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (faza I).....	174
Tabela 97.	Zdarzenie niepożądane (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> ) niezależnie od stopnia u pacjentów leczonych SOT w badaniu CodeBreak100 (faza II).....	175
Tabela 98.	Czas trwania leczenia DOC w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	176
Tabela 99.	Czas trwania leczenia NIN + DOC w badaniu LUME-Lung1 .....	176
Tabela 100.	Liczba cykli terapii DOC w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	176
Tabela 101.	Liczby cykli leczenia NIN + DOC w badaniu LUME-Lung1.....	176
Tabela 102.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	179
Tabela 103.	Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne na podstawie [71].....	180

## Wykresy

Wykres 1.	Odpowiedź na leczenie pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (wyniki dla fazy I oraz fazy I +II) .....	47
Wykres 2.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (faza I + II).....	49
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (faza II)*.....	50
Wykres 4.	Przeżycie całkowite pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (faza I + II).....	51
Wykres 5.	Średnia zmiana globalnej jakości życia względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II) .....	57
Wykres 6.	Średnia zmiana funkcjonowania fizycznego względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II) .....	57

Wykres 7.	Średnia zmiana w odniesieniu do objawu kaszlu względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II) .....	58
Wykres 8.	Średnia zmiana w odniesieniu do objawu duszności względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II) .....	58
Wykres 9.	Średnia zmiana w odniesieniu do objawu bólu w klatce piersiowej względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 w badaniu dla SOT stosowanego w populacji z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C (CodeBreak100 faza II) .....	59



## Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji .....	26
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne SLR otrzymanego od Zamawiającego przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej .....	28
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań do porównania SOT z komparatorami DOC i NIN + DOC w oparciu o SLR dostarczony przez Zamawiającego oraz aktualizację przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy klinicznej .....	29
Rysunek 4.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne przeglądu systematycznego firmy HealthQuest przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej .....	31
Rysunek 5.	Schemat selekcji badań do porównania SOT z komparatorem NIN + DOC w oparciu o przegląd systematyczny firmy HealthQuest oraz jego przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej .....	32
Rysunek 6.	Schemat badania CodeBreak100 .....	35
Rysunek 9.	Selekcja badań włączonych do przeglądu przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku .....	127

## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Przeszukania dla interwencji

#### A.1.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 60.  
Wyniki wyszukiwania dla sotorasibu w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	sotorasib[all]	90	120
#2	"sotoras b" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	37	54
#3	AMG-510[al ]	105	137
#4	"AMG 510"[all]	32	39
#5	AMG510	106	138
#6	6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-propan-2-ylpyridin-3-yl)-4-((2S)-2-methyl-4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)pyrido(2,3-d)pyrimidin-2-one[all]	1	1
#7	Lumykras[all]	0	0
#8	Lumakras[all]	92	122
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	<b>120</b>	<b>153</b>
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 Filters applied: from 2022/2/1 - 3000/12/12.	<b>x</b>	<b>44</b>
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

Tabela 61.  
Wyniki wyszukiwania dla sotorasibu w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'sotorasib' AND [embase]/lim	238	338
#2	'sotorasib'/exp AND [embase]/lim	227	322
#3	'amg-510' AND [embase]/lim	150	174
#4	'amg 510' AND [embase]/lim	150	174
#5	'amg510' AND [embase]/lim	57	66
#6	6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-propan-2-ylpyridin-3-yl)-4-((2S)-2-methyl-4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)pyrido(2,3-d)pyrimidin-2-one AND [embase]/lim	0	0
#7	lumykras AND [embase]/lim	0	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#8	lumakras AND [embase]/lim	8	16
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	288	388
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND [01-02-2022]/sd	x	127
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

Tabela 62.  
Wyniki wyszukiwania dla sotorasibu w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	sotorasib	7	12
#2	AMG 510	28	29
#3	'AMG 510'	28	29
#4	AMG-510	5	6
#5	AMG510	1	1
#6	'(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-propan-2-ylpyridin-3-yl)-4-((2S)-2-methyl-4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)pyrido(2,3-d)pyrimidin-2-one)'	0	0
#7	Lumykras	0	0
#8	Lumakras	0	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	32	37
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Feb 2022 to present	x	5
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

## A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 63.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Sotorasib	8 (0)	46 (0)
	Lumykras	0	0
	Lumakras	0	0
AACR - American Association for Cancer Research <a href="https://www.aacr.org/">https://www.aacr.org/</a>	Sotorasib	8 (0)	13 (1)
	Lumykras	0	0
	Lumakras	0	8 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Sotorasib	9 (1)	12 (0)
	Lumykras	0	0
	Lumakras	0	0

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Sotorasib	2 (0)	4 (0)
	Lumykras	1 (0)	1 (0)
	Lumakras	2 (0)	3 (0)
PUO – Polska Unia Onkologii <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Sotorasib	0	0
	Lumykras	0	0
	Lumakras	0	0
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Sotorasib	1 (0)	2 (1)
	Lumykras	0	2 (1*)
	Lumakras	0	2 (1*)
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Sotorasib	27 (1)	37 (0)
	Lumykras	0	0
	Lumakras	26 (1*)	34 (0)
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Sotorasib	17 (0)	18 (1)
	Lumykras	9 (0)	10 (1*)
	Lumakras	0	0
CT <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	Sotorasib	15 (1)	22 (0)
	Lumykras	2 (0)	3 (0)
	Lumakras	6 (0)	7 (0)
Rejestr badań EMA <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Sotorasib	7 (1)	8 (0)
	Lumykras	0	0
	Lumakras	0	0
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
Amgen Inc. <a href="https://www.amgentrials.com/">https://www.amgentrials.com/</a>	Sotorasib	8 (1)	10 (0)
	Lumykras	1 (0)	3 (0)
	Lumakras	0 (0)	3 (0)
Amgen Inc. <a href="https://www.amgen.com/newsroom">https://www.amgen.com/newsroom</a>	Sotorasib	42 (0)	47 (0)
	Lumykras	5 (0)	13 (0)
	Lumakras	18 (0)	24 (0)

\*Publikacja już włączona w ramach wyników dla zapytania „sotorasib”.

### A.1.3. Badania wykluczone

**Tabela 64.**  
**Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla sotorasibu)**

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
1.	Blaquier 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne dotyczące mechanizmów oporności u pacjentów z obecnością mutacji p.KRAS G12C	Blaquier, Juan Bautista; Cardona, Andrés Felipe; Recondo, Gonzalo. Resistance to KRAS(G12C) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Front Oncol.</i> 2021 Dec 24;11:787585. doi: 10.3389/fonc.2021.787585. eCollection 2021.
2.	Govindan 2019	INTERWENCJA	Wyniki dla pacjentów stosujących różne dawkowanie sotorasibu (w tym niezgodne z zarejestrowanym) Brak odrębnych wyników dla pacjentów stosujących zarejestrowane dawkowanie sotorasibu.	Govindan, R.; Fakih, M.G.; Price, T.J.; Falchook, G.S.; Desai, J.; Kuo, J.C.; Strickler, J.H.; Krauss, J.C.; Li, B.T.; Denlinger, C.S.; Durm, G.; Ngang, J.; Henary, H.; Ngarmchamnanrith, G.; Rasmussen, E.; Morrow, P.K.; Hong, D.S. Phase I study of AMG 510, a novel molecule targeting KRAS G12C mutant solid tumours. <i>Annals of Oncology.</i> 2019;30:v163-v164



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
3.	Govindan 2019	INTERWENCJA	Wyniki dla pacjentów stosujących różne dawki sotorasibu (w tym niezgodne z zarejestrowanym). Brak odrębnych wyników dla pacjentów stosujących zarejestrowane dawki sotorasibu.	Govindan, R.; Fakih, M.; Price, T.; Falchook, G.; Desai, J.; Kuo, J.; Strickler, J.; Krauss, J.; Li, B.; Denlinger, C.; Durm, G.; Ngang, J.; Henary, H.; Ngarmchamnanrith, G.; Rasmussen, E.; Morrow, P.; Hong, D. OA02.02 Phase 1 Study of Safety, Tolerability, PK and Efficacy of AMG 510, a Novel KRASG12C Inhibitor, Evaluated in NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2019;14:S208
4.	Govindan 2019	INTERWENCJA	Wyniki dla pacjentów stosujących różne dawki sotorasibu (w tym niezgodne z zarejestrowanym). Brak odrębnych wyników dla pacjentów stosujących zarejestrowane dawki sotorasibu.	Govindan, R.; Fakih, M.G.; Price, T.J.; Falchook, G.S.; Desai, J.; Kuo, J.C.; Strickler, J.H.; Krauss, J.C.; Li, B.T.; Denlinger, C.S.; Durm, G.; Ngang, J.; Henary, H.; Ngarmchamnanrith, G.; Rasmussen, E.; Morrow, P.K.; Hong, D.S. P2.15-C Phase 1 Trial Evaluating Safety, Efficacy, and PK of AMG 510, a Novel KRASG12C Inhibitor, in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2019;14:S1191-S1192
5.	Govindan 2019	INTERWENCJA	Wyniki dla pacjentów stosujących różne dawki sotorasibu (w tym niezgodne z zarejestrowanym.) Brak odrębnych wyników dla pacjentów stosujących zarejestrowane dawki sotorasibu.	Govindan, R.; Fakih, M.G.; Price, T.J.; Falchook, G.S.; Desai, J.; Kuo, J.C.; Strickler, J.H.; Krauss, J.C.; Li, B.T.; Denlinger, C.S.; Durm, G.; Ngang, J.; Henary, H.; Ngarmchamnanrith, G.; Rasmussen, E.; Morrow, P.K.; Hong, D.S. OA01.06 Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of AMG 510, a Novel KRASG12C Inhibitor, in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2019;14:S1191-S1192
6.	Hong 2020	POPULACJA	Pacjenci z nowotworami innymi niż NDRP	Hong, D.S.; Kuo, J.; Sacher, A.G.; Barlesi, F.; Besse, B.; Kuboki, Y.; Dy, G.K.; Dembla, V.; Krauss, J.C.; Burns, T.F.; Kim, J.; Henary, H.; Ngarmchamnanrith, G.; Li, B.T. CodeBreak 100: Phase 1 study of AMG 510, a novel KRASG12C inhibitor, in patients (pts) with advanced solid tumors other than non-small cell lung cancer (NSCLC) and colorectal cancer (CRC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38:
7.	Hong 2020	INTERWENCJA	Brak informacji o dawkowaniu sotorasibu	Hong, D.S.; Bang, Y.-J.; Barlesi, F.; Durm, G.A.; Falchook, G.S.; Govindan, R.; Dy, G.K.; Park, K.; Strickler, J.H.; Burns, T.F.; Kim, J.; Ang, A.; Lipford, J.R.; Ngarmchamnanrith, G.; Anderson, A.; Li, B.T.. Durability of clinical benefit and biomarkers in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with AMG 510 (sotorasib). <i>Annals of Oncology</i> . 2020;31:S812
8.	Hong 2020	INTERWENCJA	Brak informacji o dawkowaniu sotorasibu	Hong, D.S.; Bang, Y.-J.; Barlesi, F.; Durm, G.; Falchook, G.S.; Govindan, R.; Dy, G.K.; Park, K.; Strickler, J.H.; Burns, T.F.; Kim, J.; Ang, A.; Lipford, J.R.; Ngarmchamnanrith, G.; Anderson, A.; Li, B.T.. 381MO Durability of clinical benefit and biomarkers in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with AMG 510 (sotorasib). <i>Annals of Oncology</i> . 2020;31:S1389-S1390
9.	Hong 2021	INTERWENCJA	Brak informacji o dawkowaniu sotorasibu	Hong, D.S.; Bang, Y.-J.; Barlesi, F.; Durm, G.; Falchook, G.; Govindan, R.; Dy, G.; Park, K.; Strickler, J.; Burns, T.; Kim, J.; Ang, A.; Lipford, J.R.; Ngarmchamnanrith, G.; Anderson, A.; Li, B.T. MO01.31 Durability of Clinical Benefit and Biomarkers in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Sotorasib, a KRAS(G12C) Inhibitor. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16:S28-S29



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]







Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #7	90 605	93 754
#9	"Docetaxel"[Mesh] Sort by: Most Recent	11 561	11 784
#10	docetaxel[al ]	18 386	18 776
#11	"docetaxel hydrate"[all]	17	18
#12	"docetaxel trihydrate"[all]	4	4
#13	docetaxol[al ]	18 401	18 790
#14	"Docetaxel Anhydrous"[all]	2	2
#15	"N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol"[al ]	1	2
#16	"Taxoltere Metro"[all]	1	1
#17	taxotere[all]	18 556	18 948
#18	"NSC 628503"[all]	9	9
#19	"RP 56976"[all]	18	18
#20	"RP-56976"[all]	18	18
#21	RP56976[all]	18 386	18 776
#22	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	18 571	18 962
#23	"nintedanib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	720	763
#24	Nintedanib[al ]	1303	1383
#25	"nintedanib esylate"[al ]	1	2
#26	Vargatef[al ]	1305	1385
#27	"BIBF 1120"[all]	79	79
#28	"BIBF-1120"[all]	79	79
#29	BIBF1120[all]	1319	1399
#30	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1333	1413
#31	#22 OR #30	19824	20 294
#32	#8 AND #31	2753	2791
#33	"crossover-procedure" or „double-blind procedure" OR "randomized controlled trial" OR "single-blind procedure"	595 245	609 666
#34	random*[Title/Abstract] OR factorial*[Title/Abstract] OR crossover*[Title/Abstract] OR 'cross over*[Title/Abstract] OR placebo*[Title/Abstract] OR 'double blind*[Title/Abstract] OR 'single blind*[Title/Abstract] OR assign*[Title/Abstract] OR allocat*[Title/Abstract] OR volunteer*[Title/Abstract]	1 893 738	1 926 584
#35	#33 OR #34	1 986 428	2 023 071
#36	Animal* NOT human*	4 732 381	4 784 916
#37	#35 NOT #36	1 794 680	1 827 984
#38	#32 AND #37	869	877
#39	#32 AND #37 Filters: from 2021/1/1-3000/12/12	41	x
#40	: #32 AND #37 Filters: from 2022/2/1 - 3000/12/12	x	10
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

Tabela 70.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) SLR otrzymanego od Zamawiającego dla komparatorów (docetakselu i nintedanibu) w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'non small cell lung cancer'/exp	184 728	190 543
#2	'lung cancer' AND 'non small cell'	157 655	162 180
#3	nsclc	97 243	99 956
#4	'non small cell'	160 236	164 815
#5	carcinom* OR cancer* OR neoplas*	5 518 265	5 645 258
#6	lung*	2 047 582	2 087 177
#7	#4 AND #5 AND #6	159 996	164 594
#8	#1 OR #2 OR #3	201 398	207 597
#9	#7 OR #8	203 042	209 273
#10	'docetaxel'/exp	65420	67 124
#11	'docetaxel'	67 562	69 331
#12	'docetaxel hydrate'	22	23
#13	'docetaxel trihydrate'	5	5
#14	docetaxol	85	86
#15	'docetaxel anhydrous'	3	3
#16	'n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol'	2	2
#17	'taxoltere metro'	2	2
#18	taxotere	4602	4622
#19	'nsc 628503'	29	29
#20	'rp 56976'	80	81
#21	'rp-56976'	80	81
#22	rp56976	13	13
#23	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	67 659	69 428
#24	'nintedanib'/exp	4300	4557
#25	'nintedanib'	4523	4801
#26	'nintedan b esylate'	3	4
#27	vargatef	116	117
#28	'bibf 1120'	559	563
#29	bibf1120	100	102
#30	'bibf-1120'	559	563
#31	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #29	4558	4836
#32	#23 OR #31	71 677	73 712

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#33	#9 AND #32	13 777	14 052
#34	'crossover-procedure' OR 'double-blind procedure' OR 'randomized controlled trial' OR 'single-blind procedure'	1 005 909	1 035 904
#35	random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over*' OR placebo* OR 'double blind*' OR 'single blind*' OR assign* OR allocat* OR volunteer*	2 899 245	2 972 011
#36	#34 OR #35	2 899 245	2 972 011
#37	animal* NOT human*	4 785 466	4 844 140
#38	#36 NOT #37	265887	2 726 103
#39	#33 AND #38	4516	4575
#40	#33 AND #38 AND [01-01-2021]/sd	<b>295</b>	<b>x</b>
#41	#33 AND #38 AND [01-05-2022]/sd	<b>x</b>	<b>33</b>
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

Tabela 71.  
Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) SLR otrzymanego od Zamawiającego dla komparatorów (docetakselu i nintedanibu) w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4666	4810
#2	'lung cancer' AND 'non small cell'	15 125	15 354
#3	nscic	10 939	10 571
#4	'non small cell'	20 430	20 756
#5	carcinom* OR cancer* OR neoplas*	225 125	228 967
#6	lung*	83 095	84 766
#7	#4 AND #5 AND #6	15 479	15 714
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #7	16 121	16 366
#9	'docetaxel'	7806	7855
#10	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	2247	2299
#11	'docetaxel hydrate'	3	3
#12	'docetaxel trihydrate'	15	15
#13	docetaxol	18	18
#14	'docetaxel anhydrous'	9	9
#15	'n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol'	0	0
#16	'taxolere metro'	0	0
#17	taxotere	0	525
#18	'nsc 628503'	5	5
#19	'rp 56976'	7	7
#20	'rp-56976'	7	7
#21	rp56976	2	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#22	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	7918	7968
#23	'nintedanib'	637	655
#24	'nintedan b esylate'	1	1
#25	vargatef	18	18
#26	'bibf 1120'	98	98
#27	bibf1120	98	20
#28	'bibf-1120'	98	98
#29	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	673	691
#30	#22 OR #29	8544	8612
#31	#8 AND #30	1984	1979
#32	'crossover-procedure' OR 'double-blind procedure' OR 'randomized controlled trial' OR 'single-blind procedure'	1 214 142	1 223 424
#33	random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over*' OR placebo* OR 'double blind*' OR 'single blind*' OR assign* OR allocat* OR volunteer*	1 427 684	1 448 188
#34	#32 OR #33	1 427 684	1 448 224
#35	Animal* not human*	4406	5107
#36	#34 NOT #35	1 423 967	1 443 829
#37	#31 AND #36	1753	1747
#38	#31 AND #36 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	118	138
#39	#31 AND #36 with Cochrane Library publication date from Feb 2022 to present	x	23
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

### A.2.3. Dodatkowe źródła

Tabela 72.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych - nintedanib

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Nintedan b Vargatef	23 (0) 0 (0)	89 (0) 0 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Nintedan b Vargatef	43 (0) 6 (0)	43 (0) 6 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
AACR - American Association for Cancer Research <a href="https://www.aacr.org/">https://www.aacr.org/</a>	Nintedan b	0	0
	Vargatef	0	0
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Nintedan b	0	0
	Vargatef	0	0
PUO – Polska Unia Onkologii <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Nintedan b	0	0
	Vargatef	0	0
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Nintedan b	16 (0)	17 (0)
	Vargatef	1 (0)	1 (0)
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Nintedan b	78 (0)	82 (0)
	Vargatef	0	0
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Nintedan b	161 (0)	188 (0)
	Vargatef	49 (0)	55 (0)
CT <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	Nintedan b	188 (0)	192 (0)
	Vargatef	188 (0)	192 (0)
Rejestr badań EMA <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Nintedan b	56 (0)	56 (0)
	Vargatef	17 (0)	17 (0)
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
Boehringer Ingelheim <a href="https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials">https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials</a>	Nintedan b	1 (0)	1 (0)
	Vargatef	0	0

Tabela 73.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków - docetaxel

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Docetaxel	114 (0)	143 (0)
	Docetaxel	730 (0)	764 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Docetaxel	21 (0)	23 (0)
	Docetaxel	1 (0)	1 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Docetaxel	0	0
	Docetaxel	0	0

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Docetaxel	72 (0)	72 (0)
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Docetaxel	308 (0)	308 (0)
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Docetaxel	426 (1)	431 (0)
CT <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	Docetaxel*	130 (4)	131 (0)
Rejestr badań EMA <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Docetaxel*	166 (0)	172 (0)
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
Accord Healthcare Limited	Brak strony prezentującej rejestr badań	x	x
Sanofi-Aventis <a href="https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results">https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results</a>	Docetaxel	10 (0)	10 (0)
Ebewe-Pharma <a href="https://eu.trialstracker.net/sponsor/ebewe-pharma-gesmbh-nfgkg">https://eu.trialstracker.net/sponsor/ebewe-pharma-gesmbh-nfgkg</a>	Docetaxel	0	0
Fresenius-Kabi <a href="https://www.fresenius-kabi.com/therapeutic-areas">https://www.fresenius-kabi.com/therapeutic-areas</a>	Docetaxel	0	0

\*Dodano zawężenie do badań we wskazaniu rak płuca, które posiadają wyniki.

#### A.2.4. Badania wykluczone

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

Lp.	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Adres	Opis choroby i przebiegu leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

**Tabela 75.**  
**Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne [REDACTED])**

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
15.	Besse 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS.	Besse B; Garcia Campelo MR; Cobo Dols MA; Quoix E; Madroszyk A; Felip E; Cappuzzo F; Denis F; Hilgers W; Romano G; et al. LBA47 Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after failure to immune checkpoint inhibitors (IO): final results of phase III Atalante-1 randomised trial <i>Annals of oncology.</i> 2021;32:S1325
16.	Borghaei 2021	POPULACJA	Populacja mieszana pod względem obecności mutacji KRAS (brak odrębnych wyników dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS)	Borghaei, Hossein; Gettinger, Scott; Vokes, Everett E; Chow, Laura Q M; Burgio, Marco Angelo; de Castro Carpeno, Javier; Pluzanski, Adam; Arrieta, Oscar; Frontera, Osvaldo Arn; Chiari, Rita; Butts, Charles; Wljcik-Tomaszewska, Joanna; Coudert, Bruno; Garassino, Marina Chiara; Ready, Neal; Felip, Enriqueta; Garca, Miriam Alonso; Waterhouse, David; Domine, Manuel; Barlesi, Fabrice; Antonia, Scott; Wohlleber, Markus; Gerber, David E; Czyzewicz, Grzegorz; Spigel, David R; Crino, Lucio; Eberhardt, Wilfried Ernst Erich; Li, Ang; Marimuthu, Sathiya; Brahmer, Julie Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Mar 1;39(7):723-733. doi:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
				10.1200/JCO.20.01605. Epub 2021 Jan 15.
17.	Chang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Chang, Jianhua; Wu, Yi-Long; Lu, Shun; Wang, Jie; Mok, Tony; Zhang, Li; Feng, Jifeng; Wu, Lin; Tu, Hai-Yan; Zhang, Yiping; Luft, Alexander; Zhou, Jian-Ying; Ma, Zhiyong; Lu, You; Hu, Chengping; Shi, Yuankai; Poddubskaya, Elena; Soo, Ross A; Chia, Yee Hong; Penrod, John R; Taylor, Fiona; Lawrance, Rachael; Blum, Steven I; Sun, Xiaowu; Juarez-Garcia, Ariadna; Moreno-Koehler, Alejandro; Li, Ang; Li, Amy; Cheng, Ying Three-year follow-up and patient-reported outcomes from CheckMate 078: Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2021 Dec 27;165:71-81. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.12.009.
18.	EUCTR 2020-003433-37-DE 2020	INNE	Raport z opisem badania, brak przedstawionych wyników oraz szczegółowej charakterystyki dotyczącej populacji	EUCTR2020-003433-37-DE Efficacy Comparison of Cobolimab + Dostarlimab + Docetaxel to Dostarlimab + Docetaxel to Docetaxel Alone in Participants with Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Anti PD (L)1 Therapy and Chemotherapy <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003433-37-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003433-37-DE</a> . 2020;:
19.	EUCTR 2020-004034-38-DK 2021	INNE	Raport z opisem badania, brak przedstawionych wyników oraz szczegółowej charakterystyki dotyczącej populacji	EUCTR2020-004034-38-DK MK-7684A (new drug co-formulation of pembrolizumab with an anti-TIGIT) plus docetaxel works to help stop or slow down the growth of your non-small cell lung cancer (NSCLC) compared to docetaxel alone <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004034-38-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004034-38-DK</a> . 2021;:
20.	Fan 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Fan Y; Huang D; Ma Z; Yu X; Cheng Y; Ma Y; Wang Y; Pan Z; Yu C; Zhou C P19.01 RATIONALE-303 Phase 3 Tislelizumab vs Docetaxel in Previously Treated Advanced NSCLC: china Subgroup Analysis Journal of thoracic oncology. 2021;16:S1021â€
21.	Fang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Fang Y; Pan H; Shou J; Hong W; Guo Q; Yang X; Zhu D; Chen J; Lu L; Rao C; et al. Anlotinib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from a phase I/II study Journal of clinical oncology. 2021;39:
22.	Fang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Fang Y; Pan H; Shou J; Hong W; Chen J; Wang Y; Guo Q; Lu L; Rao C; Yang X; et al. 1334P Efficacy and safety of anlotinib plus docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of previous immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy: results from a phase I/II trial Annals of oncology. 2021;32:S1021â€
23.	Fang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Fang Y; Pan H; Shou J; Hong W; Chen J; Wang Y; Guo Q; Lu L; Rao C; Yang X; et al. 1335P Updated results from a phase I/II study of anlotinib plus docetaxel vs docetaxel as second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Annals of oncology. 2021;32:S1021â€
24.	Fang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Fang Y; Pan H; Shou J; Hong W; Yang X; Zhu D; Zhou Y; Lan F; Rao C; Chen J P86.22 Anlotinib plus Docetaxel versus Docetaxel as 2nd Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a Phase I/II Study Journal of thoracic oncology. 2021;16:S682â€
25.	Fehrenbacher 2016	POPULACJA	Populacja mieszana pod względem obecności mutacji KRAS (brak odrębnych wyników dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS)	Fehrenbacher, L.; Spira, A.; Ballinger, M.; Kowanzet, M.; Vansteenkiste, J.; Mazieres, J.; Park, K.; Smith, D.; Artal-Cortes, A.; Lewanski, C.; Braiteh, F.; Waterkamp, D.; He, P.; Zou, W.; Chen, D.S.; Yi, J.; Sandler, A.; Rittmeyer, A. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
				The Lancet. 2016;387:1837-1846
26.	Gadgeel S 2021	POPULACJA	Brak wyników dla populacji z obecnością mutacji KRAS	Gadgeel S; Hirsch FR; Kerr K; Barlesi F; Park K; Rittmeyer A; Zou W; Bhatia N; Koeppen H; Paul SM; et al. Comparison of SP142 and 22C3 Immunohistochemistry PD-L1 Assays for Clinical Efficacy of Atezolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer: results From the Randomized OAK Trial Clinical lung cancer. 2021;:
27.	Gandara 2021	POPULACJA	Brak wyników dla populacji z obecnością mutacji KRAS	Gandara, David; Reck, Martin; Moro-Sibilot, Denis; Mazieres, Julien; Gadgeel, Shirish; Morris, Stefanie; Cardona, Andres; Mendus, Diana; Ballinger, Marcus; Rittmeyer, Achim; Peters, Solange Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel. J Immunother Cancer. 2021 Mar;9(3):e001882. doi: 10.1136/jitc-2020-001882.
28.	Garon 2014	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Garon, E.B.; Ciuleanu, T.-E.; Arrieta, O.; Prabhash, K.; Syrigos, K.N.; Goksel, T.; Park, K.; Gorbunova, V.; Kowalyszyn, R.D.; Pikiel, J.; Czyzewicz, G.; Orlov, S.V.; Lewanski, C.R.; Thomas, M.; Bidoli, P.; Dakhil, S.; Gans, S.; Kim, J.-H.; Grigorescu, A.; Karaseva, N.; Reck, M.; Cappuzzo, F.; Alexandris, E.; Sashegyi, A.; Yurasov, S.; Părol, M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial The Lancet. 2014;384:665-673
29.	Han 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Han B; Shi Y-K; Feinstein T; Feng D; Mitchell D; Lelorier Y; Du L; Huang L; Mohanlal R; Sun Y LBA48 DUBLIN-3 (BPI-2358-103): a global phase (Ph) III trial with the plinabulin/docetaxel (Plin/Doc) combination vs. Doc in 2nd/3rd Line NSCLC patients (pts) with EGFR-wild type (wt) progressing on a prior platinum-based regimen Annals of oncology. 2021;32:S1326
30.	Herbst 2016	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Herbst, R.S.; Baas, P.; Kim, D.-W.; Felip, E.; Pérez-Gracia, J.L.; Han, J.-Y.; Molina, J.; Kim, J.-H.; Arvis, C.D.; Ahn, M.-J.; Majem, M.; Fidler, M.J.; De Castro, G.; Garrido, M.; Lubiniecki, G.M.; Shentu, Y.; Im, E.; Dolled-Filhart, M.; Garon, E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial The Lancet. 2016;387:1540-1550
31.	Herbst 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Herbst, Roy S; Garon, Edward B; Kim, Dong-Wan; Cho, Byoung Chul; Gervais, Radj; Perez-Gracia, Jose L; Han, Ji-Youn; Majem, Margarita; Forster, Martin D; Monnet, Isabelle; Novello, Silvia; Gubens, Matthew A; Boyer, Michael; Su, Wu-Chou; Samkari, Ayman; Jensen, Erin H; Kobie, Julie; Piperdi, Bilal; Baas, Paul Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Oct;16(10):1718-1732. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001. Epub 2021 May 26.
32.	Herbst 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Herbst R; Garon E; Kim D; Cho BC; Gervais R; Perez-Gracia JL; Han J; Majem M; Forster MD; Monnet I; et al. FP13.01 5-Year Survival Update From KEYNOTE-010: pembrolizumab Versus Docetaxel in Previously Treated, PD-L1-Positive Advanced NSCLC Journal of thoracic oncology. 2021;16:S223-224
33.	Johnson 2020	INNE	Opis metodyki badania CARMEN LC03	Johnson ML; Chadja M; Yoruk S; Besse B Phase III trial comparing antibodydrug conjugate (ADC) SAR408701 with docetaxel in patients with metastatic non-squamous nonsmall cell lung cancer (NSQ NSCLC) failing chemotherapy and immunotherapy Journal of clinical oncology. 2020;38:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
34.	Katakami 2017	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Katakami, N.; Felip, E.; Spigel, D.R.; Kim, J.-H.; Olivo, M.; Guo, M.; Nokihara, H.; Yang, J.C.-H.; Iannotti, N.; Satouchi, M.; Barlesi, F. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study to compare the efficacy and safety of eribulin to treatment of physician's choice in patients with advanced non-small cell lung cancer Annals of Oncology. 2017;28:2241-2247
35.	KCT0005824 2021	INNE	Protokół do badania	KCT0005824 Chemotherapy plus pembrolizumab after progression with previous PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: placebo-controlled randomized phase II study <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005824">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005824</a> . 2021;:
36.	Leigh NB 2020	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Leigh NB; Hui R; Rodriguez-Abreu D; Nishio M; Hellmann MD; Lee C; Deng X; Kush D; Borghaei H; Gainor J Pembrolizumab plus lenvatinib vs docetaxel in patients with previously treated metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) and PD after platinum-doublet chemotherapy and immunotherapy: phase 3, randomized, open-label LEAP-008 trial. Cancer research. 2020;80:
37.	Lu 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Lu, Shun; Wang, Jie; Cheng, Ying; Mok, Tony; Chang, Jianhua; Zhang, Li; Feng, Jifeng; Tu, Hai-Yan; Wu, Lin; Zhang, Yiping; Luft, Alexander; Zhou, Jian-Ying; Ma, Zhiyong; Lu, You; Hu, Chengping; Shi, Yuankai; Ying, Kejing; Zhong, Hua; Poddubskaya, Elena; Soo, Ross A; Chia, Yee Hong; Li, Ang; Li, Amy; Wu, Yi-Long Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer: 2-year follow-up from a randomized, open-label, phase 3 study (CheckMate 078). Lung Cancer. 2021 Feb;152:7-14. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.11.013. Epub 2020 Nov 24.
38.	Mazieres 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Mazieres, Julien; Rittmeyer, Achim; Gadgeel, Shirish; Hida, Toyooka; Gandara, David R; Cortinovis, Diego L; Barlesi, Fabrice; Yu, Wei; Matheny, Christina; Ballinger, Marcus; Park, Keunchil Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. J Thorac Oncol. 2021 Jan;16(1):140-150. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.022. Epub 2020 Nov 6.
39.	Mazieres 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Mazieres J; Rittmeyer A; Gadgeel SM; Hida T; Gandara D; Cortinovis D; Barlesi F; Yu W; Matheny C; Ballinger M; et al. IM01.01 4-Year Survival in Randomised Phase II (POPLAR) and Phase III (OAK) Studies of Atezolizumab vs. Docetaxel in 2L+ NSCLC Journal of thoracic oncology. 2021;16:S15â€
40.	Mok 2021	INNE	Protokół do badania KRYSTAL12 (brak dostępnych wyników)	Mok TSK; Lawler WE; Shum MK; Dakhil SR; Spira AI; Barlesi F; Reck M; Garassino MC; Spigel DR; Alvarez D; et al. KRYSTAL-12: a randomized phase 3 study of adagrasib (MRTX849) versus docetaxel in patients (pts) with previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS mutation Journal of clinical oncology. 2021;39:
41.	Nakamura 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Nakamura A; Yoneshima Y; Morita S; Ando M; Iwasawa S; Yoshioka H; Goto Y; Takeshita M; Harada T; Hirano K; et al. OA03.05 Phase III Study Comparing Nab-Paclitaxel With Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Journal of thoracic oncology. 2021;16:S107â€ S108
42.	NCT05062980 2021	INNE	Raport z opisem badania NCT05106335 (brak dostępnych wyników)	NCT05062980 TUSC2-nanoparticles (GXP-001) in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Non-small Lung Cancer <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05062980">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05062980</a> . 2021;:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
43.	NCT05106335 2021	INNE	Raport z opisem badania Acclaim-2 (brak dostępnych wyników)	NCT05106335 A Study to Evaluate Camrelizumab Combined With Famitinib as Subsequent Therapy in Patients With Advanced NSCLC <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05106335">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05106335</a> . 2021;:
44.	Neal 2021	INNE	Raport z opisem badania CONTACT-01 (brak dostępnych wyników)	Neal JW; Kundu P; Tanaka T; Enquist I; Patel S; Balestrini A; Wang J; Davis TN; Goto Y; Pavlakis N; et al. CONTACT-01: a phase III, randomized study of atezolizumab plus cabozantinib versus docetaxel in patients with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) previously treated with PD-L1/PD1 inhibitors and platinum-containing chemotherapy Journal of clinical oncology. 2021;39:
45.	Nie 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Nie, W.; Gan, L.; Wang, X.; Gu, K.; Qian, F.-F.; Hu, M.-J.; Zhang, D.; Chen, S.-Q.; Lu, J.; Cao, S.-H.; Li, J.-W.; Wang, Y.; Zhang, B.; Wang, S.-Y.; Li, C.-H.; Yang, P.; Xu, M.; Zhang, X.-Y.; Zhong, H.; Han, B.-H. Atezolizumab prolongs overall survival over docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer patients harboring STK11 or KEAP1 mutation Oncolmmunology. 2021;10:
46.	Park 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Park, Keunchil; Å–zgÅŁroÅŹlu, Mustafa; Vansteenkiste, Johan; Spigel, David; Yang, James C H; Ishii, Hidenobu; Garassino, Marina; de Marinis, Filippo; Szczesna, Aleksandra; Polychronis, Andreas; Uslu, Ruchan; Krzakowski, Maciej; Lee, Jong-Seok; CalabrÅ., Luana; ArÅ©n Frontera, Osvaldo; Xiong, Huiling; Bajars, Marcis; Ruisi, Mary; Barlesi, Fabrice Avelumab Versus Docetaxel in Patients With Platinum-Treated Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the JAVELIN Lung 200 Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. 2021 Aug;16(8):1369-1378. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.009. Epub 2021 Apr 9.
47.	Paz-Ares 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Paz-Ares L; Goto Y; Lim WDT; Halmos B; Cho BC; Dols MC; Gonzalez-Larr ba JL; Zhou C; Demedts I; Atmaca A; et al. 1194MO Canakinumab (CAN) + docetaxel (DTX) for the second- or third-line (2/3L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): CANOPY-2 phase III results Annals of oncology. 2021;32:S953â€ S954
48.	Percent 2020	INNE	Opis badania SAPPHIRE (brak dostępnych wyników)	Percent IJ; Reynolds CH; Konduri K; Whitehurst MT; Nidhiry EA; Yanagihara RH; Nagasaka M; Schreeder MT; Uyeki J; Azzi G; et al. Phase III trial of sitravatinib plus nivolumab vs. docetaxel for treatment of NSCLC after platinum-based chemotherapy and immunotherapy (SAPPHIRE) Journal of clinical oncology. 2020;38:
49.	Peters 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Peters S; Lee DH; Ramlau R; Halmos B; Schumann C; Planchard D; Bhagwati N; Chen Q; Kush D; Novello S P14.03 Vibostolimab Plus Pembrolizumab With/Without Docetaxel vs Docetaxel in NSCLC After Platinum Chemotherapy and Immunotherapy Journal of thoracic oncology. 2021;16:S1011â€ S1012
50.	Prabhaskar 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Prabhaskar K; Doval D; Rangarajan B; Somani N; Pruthi A; D'Yachova Y; Puri T P01.24 Ramucirumab + Docetaxel (DOC) vs PBO + DOC for Stage IV NSCLC after Disease Progression (REVEL): indian Sub-Group Analysis Journal of thoracic oncology. 2021;16:S246â€
51.	Reckamp 2021	POPULACJA	Brak informacji o z obecnością mutacji KRAS /Brak odrębnych wyników dla pacjentów stosujących docetaxel	Reckamp KL; Redman MW; Dragnev KH; Villaruz LC; Faller BA; Al Baghdadi T; Hines S; Qian L; Minichiello K; Gandara DR; et al. Phase II randomized study of ramucirumab plus pembrolizumab versus standard of care for advanced non-small cell lung cancer previously treated with a checkpoint inhibitor: toxicity update (Lung-MAP non-matched sub-study S1800A) Journal of clinical oncology. 2021;39:
52.	Saito 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Saito G; Kogure Y; Kada A; Hashimoto H; Atagi S; Takiguchi Y; Saka H; Ebi N; Inoue A; Kurata T; et al. 1333P Dose and schedule modifications of carboplatin plus nab-paclitaxel for elderly patients with squamous non-small cell lung

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
				cancer from the CAPITAL study <i>Annals of oncology</i> . 2021;32:S1020â€ S1021
53.	Shi 2020	INNE	Publikacja wycofana z czasopisma	Shi Y; Wu L; Yu X; Xing P; Zhou J; Wang A; Shi J; Hu Y; Wang Z; An G; et al. 30MO ORIENT-3: a randomized, open-label, phase III study of sintilimab versus docetaxel in previously treated advanced/metastatic squamous non-small cell lung cancer (sqNSCLC) <i>Annals of oncology</i> . 2020;31:S1428â€
54.	Shi 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Shi Y; Wu L; Yu X; Wang Y; Xing P; Zhou J; Wang A; Shi J; Hu Y; Wang Z; et al. ORIENT-3: a randomized, open-label, phase 3 study of sintilimab versus docetaxel in previously treated advanced/metastatic squamous non-small-cell lung cancer (sqNSCLC) <i>Cancer research</i> . 2021;81:
55.	Souquet 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Souquet P-J; Kim S-W; Solomon B; Vansteenkiste JF; Carbini M; Jary A; Glaser S; Agostinho AC; Wolf J 1362TIP Capmatinib versus docetaxel in pretreated patients with MET exon 14 skipping-mutated locally advanced or metastatic NSCLC: the GeoMETry-III phase III study <i>Annals of oncology</i> . 2021;32:S1033â€
56.	Steendam 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Steendam, Christi M J; Peric, Robert; van Walree, Nico C; Youssef, Magdolen; Schramel, Franz M N H; Brocken, Pepijn; van Putten, John W G; van der Noort, Vincent; Veerman, G D Marijn; Koolen, Stijn L W; Groen, Harry J M; Dingemans, Anne-Marie C; Mathjssen, Ron H J; Smit, Egbert F; Aerts, Joachim G J V Randomized phase III study of docetaxel versus docetaxel plus intercalated erlotinib in patients with relapsed non-squamous non-small cell lung carcinoma. <i>Lung Cancer</i> . 2021 Oct;160:44-49. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.08.002. Epub 2021 Aug 4.
57.	Wakelee 2021	POPULACJA	Populacja pacjentów z resekcyjnym NDRP, którzy otrzymują leczenie adjuwantowe	Wakelee HA; Altorki NK; Zhou C; Csoszi T; Vynnychenko IO; Goloborodko O; Luft A; Akopov A; Martinez-Marti A; Kenmotsu H; et al. IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) <i>Journal of clinical oncology</i> . 2021;39:
58.	Wu 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Wu, Lin; Deng, Chao; Zhang, Hui; Weng, Jie; Wu, Youhua; Zeng, Shan; Tang, Tiegang; Cao, Peiguo; Qiu, Bo; Zhang, Li; Duan, Huaxin; Zhang, Bing; Zhang, Dong; Zhang, Taotao; Hu, Chunhong Efficacy and Safety of Docetaxel and Sodium Cantharidinate Combination vs. Either Agent Alone as Second-Line Treatment for Advanced/Metastatic NSCLC With Wild-Type or Unknown EGFR Status: An Open-Label, Randomized Controlled, Prospective, Multi-Center Phase III Trial (Cando-L1). <i>Front Oncol</i> . 2021 Dec 14;11:769037. doi: 10.3389/fonc.2021.769037. eCollection 2021.
59.	Wu L 2020	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Wu L; Wu Z; Xiao Z; Weng J; Ma Z; Chen Y; Xiao M; Cao Y; Duan H; Cao P; et al. A randomized phase II multi-institutional trial of anlotinib plus docetaxel versus docetaxel in EGFR-wild-type non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after progression on first-line platinum-based chemotherapy: ALTER-L018 <i>Journal of clinical oncology</i> . 2020;38:
60.	Wu L 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Wu L; Wu Z; Xiao Z; Ma Z; Weng J; Chen Y; Cao Y; Cao P; Xiao M; Zhang H; et al. 1220P A randomized phase II trial of anlotinib plus docetaxel vs docetaxel for second-line treatment of EGFR-negative NSCLC (ALTER-L018) <i>Annals of oncology</i> . 2021;32:S970
61.	Wu L 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Wu L; Wu Z; Xiao Z; Weng J; Xiao M; Ma Z; Chen Y; Zhang H; Cao Y; Duan H; et al. P76.24 A Randomized Phase 2 Trial of Anlotin b Plus Docetaxel vs Docetaxel as 2nd-Line Therapy for EGFR-Negative NSCLC

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
				(ALTER-L018) Journal of thoracic oncology. 2021;16:S596
62.	Wu L 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Wu L; Wu Z; Xiao Z; Ma Z; Weng J; Chen Y; Cao Y; Cao P; Xiao M; Zhang H; et al. A multicenter, randomized, phase II trial of anlotinib plus docetaxel versus docetaxel in EGFR-negative NSCLC patients after progression on first-line platinum-base chemotherapy: ALTER-L018 Journal of clinical oncology. 2021;39:
63.	Yang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Yang, James Chih-Hsin; Reckamp, Karen L; Kim, Young-Chul; Novello, Silvia; Smit, Egbert F; Lee, Jong-Seok; Su, Wu-Chou; Akerley, Wallace L; Blakely, Collin M; Groen, Harry J M; Bazhenova, Lyudmila; Carcereny Costa, Enric; Chiari, Rita; Hsia, Te-Chun; Golsorkhi, Tony; Despaigne, Darrin; Shih, Danny; Popat, Sanjay; Wakelee, Heather Efficacy and Safety of Rocicetininb Versus Chemotherapy in Patients With EGFR-Mutated NSCLC: The Results of TIGER-3, a Phase 3 Randomized Study. JTO Clin Res Rep. 2020 Oct 26;2(2):100114. doi: 10.1016/j.jtocrr.2020.100114. eCollection 2021 Feb.
64.	Yang 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Yang, James Chih-Hsin; Mok, Tony S K; Lu, Shun; Nakagawa, Kazuhiko; Yamamoto, Nobuyuki; Shi, Yuan-Kai; Zhang, Li; Soo, Ross A; Morita, Satoshi; Tamura, Tomohide Efficacy and Safety of S-1 Compared With Docetaxel in Elderly Patients With Advanced NSCLC Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy: A Subgroup Analysis of the EAST-LC Trial. JTO Clin Res Rep. 2021 Jan 7;2(3):100142. doi: 10.1016/j.jtocrr.2021.100142. eCollection 2021 Mar.
65.	Yoneshima 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Yoneshima, Yasuto; Morita, Satoshi; Ando, Masahiko; Nakamura, Atsushi; Iwasawa, Shunichiro; Yoshioka, Hiroshige; Goto, Yasuhiro; Takeshita, Masafumi; Harada, Toshiyuki; Hirano, Katsuya; Oguri, Tetsuya; Kondo, Masashi; Miura, Satoru; Hosomi, Yukio; Kato, Terufumi; Kubo, Toshio; Kishimoto, Junji; Yamamoto, Nobuyuki; Nakanishi, Yoichi; Okamoto, Isamu Phase 3 Trial Comparing Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel With Docetaxel for Previously Treated Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Sep;16(9):1523-1532. doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.027. Epub 2021 Apr 27.
66.	Yoshioka 2017	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Yoshioka, H.; Katakami, N.; Okamoto, H.; Iwamoto, Y.; Seto, T.; Takahashi, T.; Sunaga, N.; Kudoh, S.; Chikamori, K.; Harada, M.; Tanaka, H.; Saito, H.; Saka, H.; Takeda, K.; Nogami, N.; Masuda, N.; Harada, T.; Kitagawa, H.; Horio, H.; Yamanaka, T.; Fukuoka, M.; Yamamoto, N.; Nakagawa, K. A randomized, open-label, phase III trial comparing amrubicin versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer Annals of Oncology. 2017;28:285-291
67.	Yu 2020	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Yu, Z.; Cai, X.; Xu, Z.; He, Z.; Lai, J.; Wang, W.; Zhang, J.; Kong, W.; Huang, X.; Chen, Y.; Shi, Y.; Shi, X.; Zhao, Z.; Ni, M.; Lin, X.; Chen, S.; Wu, X.; Chen, W.; Song, Z.; Huang, C. Apatinib plus Chemotherapy as a Second-Line Treatment in Unresectable Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial Oncologist. 2020;25:e1640-e1649
68.	Zhou C 2021	POPULACJA	Brak informacji o pacjentach z obecnością mutacji KRAS	Zhou C; Huang D; Yu X; Liu Y; Fan Y; Shu Y; Ma Z; Wang Z; Cheng Y; Wang J; et al. Results from RATIONALE 303: a global phase 3 study of tislelizumab (TIS) vs docetaxel (TAX) as second- or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC Cancer research. 2021;81:

## A.3. Przeszukania dla komparatora NIN + DOC

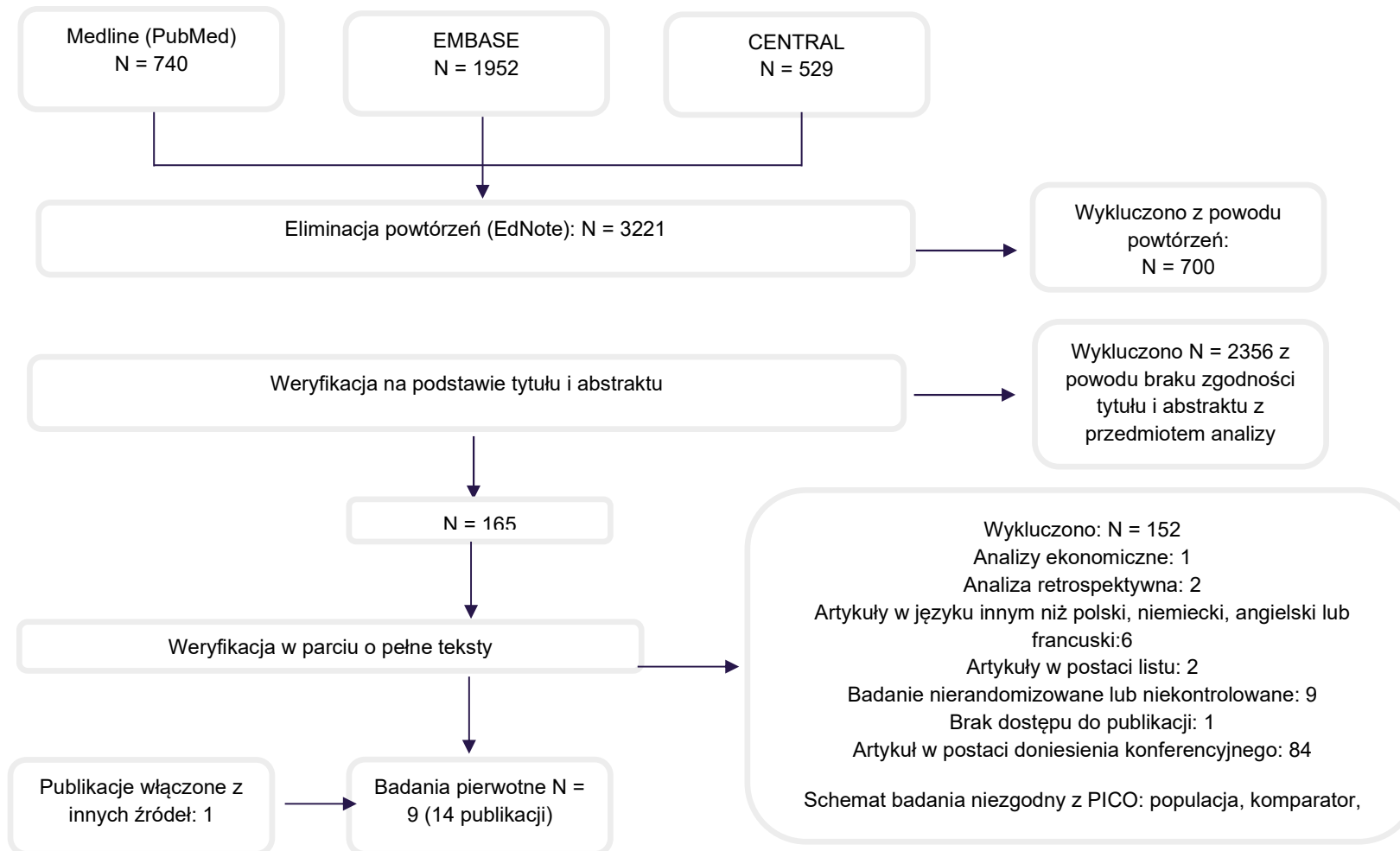
### A.3.1. Wyniki przeszukań podstawowych

Tabela 76.

Kryteria włączenia i wykluczenia przeszukania przeprowadzonego w celu identyfikacji badań dla komparatora NIN + DOC firmy HealthQuest w ramach wniosku o finansowanie nintedanibu (produktu Vargatef) z 2015 roku (przeszukanie oryginalne przeprowadzono w 2014 roku) [6]

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym (co najmniej 75% pacjentów z podtypem gruczołowym) lub wyniki dla tej populacji	Brak informacji na temat podtypu raka, <75% z podtypem raka gruczołowego lub brak wyników dla tej populacji
<b>Interwencja/Komparator</b>	<p>Porównanie co najmniej dwóch terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem,</li> <li>• docetaksel,</li> <li>• pemetreksed,</li> </ul> <p>Dodatkowo poszukiwano badań, gdzie gefitynib lub erlotynib porównywano pomiędzy sobą lub z docetakselem, pemetreksedem lub nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (substancje te nie były formalnymi komparatorami analizy, wykorzystano je jedynie do rozbudowania bazy dowodów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dawkowanie niezgodne z ChPL,</li> <li>• nintedanib w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją niż docetaksel</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>	Badania zawierające wyłącznie informacje o miarach laboratoryjnych oraz mechanizmach choroby i jej leczenia
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane z zaślepieniem lub bez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artykuły przeglądowe i pogładowe</li> <li>• Badania nierandomizowane, niekontrolowane</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje pełnotekstowe,</li> <li>• brak ograniczenia co do daty publikacji</li> </ul>	Publikacje formie abstraktu konferencyjnego

**Rysunek 9.**  
**Selekcja badań włączonych do przeglądu przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku**



Na podstawie dokumentu: Analiza skuteczności klinicznej. Nintedanib (Vargatef®) w 2. linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [6].

\*W ramach aktualizacji przeglądu przeprowadzonej w trakcie oceny AOTMiT zidentyfikowano dodatkową publikację do badania LUME-Lung1 (Novello 2015).

## A.3.2. Strategie wyszukiwania

### A.3.2.1 PRZESZUKANIE PODSTAWOWE

Tabela 77.

Wyniki oryginalnego przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Medline

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	174 756
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	32 329
#3	"Carcinoma, Large Cell"[Mesh]	1911
#4	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"[Mesh]	2446
#5	"lung tumour"[TIAB]]	720
#6	"lung tumor"[TIAB]	4348
#7	"lung neoplasm"[TIAB]]	234
#8	"lung cancer[TIAB]]	94 387
#9	"lung carcinoma"[TIAB]	13 659
#10	"lung"[TIAB] AND "squamous cell carcinoma" [TIAB]]	7044
#11	"lung"[TIAB] AND "adenocarcinoma"[TIAB]	17 896
#12	"lung"[TIAB] AND "large cell carcinoma"[TIAB]	1325
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	207 773
#14	relaps*[Title/Abstract]	125 121
#15	refract*[Title/Abstract]	126 843
#16	recurren*[Title/Abstract]	383 128
#17	resist*[Title/Abstract]	718 610
#18	"prior treatment"[Title/Abstract]	4962
#19	"prior therapy"[Title/Abstract]	1425
#20	"previously treated"[Title/Abstract]	11 615
#21	"pretreated"[Title/Abstract]	49 333
#22	"pre treated"[Title/Abstract]	6337
#23	"second line"[Title/Abstract]	13 077
#24	"2nd line"[Title/Abstract]	176
#25	"rescue chemotherapy"[Title/Abstract]	25
#26	"failed chemotherapy"[Title/Abstract]	70
#27	"progressive"[Title/Abstract]	205 453
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1 534 319
#29	Nintedanib[Supplementary Concept]	51



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#30	Nintedanib	86
#31	Nintedanib esylate	86
#32	vargatef	87
#33	BIBF 1120	101
#34	BIBF1120	91
#35	BIBF-1120	101
#36	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	106
#37	"pemetrexed" [Supplementary Concept]	1205
#38	pemetrexed	1941
#39	N-[4-[2-[2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-5-yl)ethyl]benzyl]glutamic acid	0
#40	MTA	5237
#41	LY 231514	1944
#42	LY231514	1968
#43	LY-231514	1944
#44	LY 231,514	1941
#45	LY-231514	1941
#46	Pemetrexed disodium	1941
#47	ALIMTA	1953
#48	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	5268
#49	erlotinib	3971
#50	"erlotinib" [Supplementary Concept]	2337
#51	N-(3-Ethylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine	3
#52	Erlotin b hydrochloride	3971
#53	Erlotin b HCl	3971
#54	11C-erlotinib	3971
#55	Tarceva	4001
#56	CP 358774	3971
#57	CP 358,774	3973
#58	CP-358,774	3973
#59	CP-358774	3971
#60	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	4023
#61	"gefitin b" [Supplementary Concept]	3104
#62	gefitinib	4582
#63	N-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazolin-4-amine	0
#64	Iressa	4686
#65	ZD1839	4636
#66	ZD 1839	4594

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#67	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	4727
#68	"docetaxel" [Supplementary Concept]	7071
#69	docetaxel	10 527
#70	Docetaxel hydrate	10 527
#71	Docetaxel trihydrate	10 527
#72	docetaxol	10 537
#73	Docetaxel anhydrous	10 527
#74	n-debenzoyl-n-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol	10 528
#75	Taxoltere metro	10 527
#76	Taxotere	10 669
#77	NSC 628503	10 527
#78	RP 56976	10 527
#79	RP-56976	10 527
#80	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79	10 679
#81	#13 AND #28 AND (#36 OR #48 OR #60 OR #67 OR #80)	2999
#82	Randomized controlled trial[pt]	376 484
#83	Controlled clinical trial[pt]	88 084
#84	Randomized[TIAB]	329 874
#85	placebo[TIAB]	161 892
#86	Clinical trials as topic[mesh: noexp]	169 393
#87	randomly[TIAB]	223 675
#88	Trial[T ]	131 901
#89	#82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88	935280
#90	Animals[MeSH Terms] NOT human [MeSH Terms]	3 949 259
#91	#89 NOT #90	863 740
#92	#81 AND #91	740
<b>Data przeszukania: 26 listopada 2014 roku</b>		

Tabela 78.

Wyniki oryginalnego przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung neoplasm'/exp AND [embase]/lim	220 697
#2	'lung neoplasms'/exp AND [embase]/lim	220 697
#3	'carcinoma, non-small-cell lung'/exp AND [embase]/lim	57 460
#4	carcinoma, large cell'/exp AND [embase]/lim	2983
#5	'adenocarcinoma bronchiolo-alveolar'/exp AND [embase]/lim	2733

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#6	'lung tumour' AND [embase]/lim	899
#7	'lung tumor'/exp AND [embase]/lim	220 697
#8	'lung neoplasm' AND [embase]/lim	220 697
#9	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	211 197
#10	'lung carcinoma'/exp AND [embase]/lim	109 262
#11	'lung'/exp AND 'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	1863
#12	'lung'/exp AND 'adenocarcinoma'/exp AND [embase]/lim	2548
#13	'lung'/exp AND 'large cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	297
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	222 504
#15	relaps*:ab,ti AND [embase]/lim	162 140
#16	refract*:ab,ti AND [embase]/lim	136 527
#17	recurren*:ab,ti AND [embase]/lim	435 680
#18	resist*:ab,ti AND [embase]/lim	714 814
#19	'prior treatment':ab,ti AND [embase]/lim	6475
#20	'previously treated':ab,ti AND [embase]/lim	2641
#21	'pretreated':ab,ti AND [embase]/lim	53 966
#22	'pre treated':ab,ti AND [embase]/lim	8984
#23	'second line':ab,ti AND [embase]/lim	18 248
#24	2nd line':ab,ti AND [embase]/lim	1136
#25	'rescue chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	29
#26	'failed chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	106
#27	'progressive':ab,ti AND [embase]/lim	226 981
#28	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1 630 817
#29	('hintedanib'/syn OR 'vargatef'/syn) AND [embase]/lim	606
#30	('pemetrexed'/syn OR 'alimta'/syb AND [embase]/lim	7117
#31	('erlotinib' / syn OR 'Tarceva'/syn AND [embase]/lim	16 936
#32	('gefitin b'/ syn OR 'Iressa'/ syn AND [embase]/lim	16 180
#33	('docetaxel'/syn OR 'Taxotere'/syn AND [embase]/lim	35 454
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	58 636
#35	#14 AND #28 AND #34	7371
#30	#35 AND 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR random*:ab,ti OR 'rct':ab,ti OR 'controlled trial':ab,ti OR 'clinical trial':ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'cross over':ab,ti OR 'crossover':ab,ti OR 'placebo'/exp OR 'placebo':ab,ti OR (doubl* AND blind*:ab,ti) OR (singl* AND blind*:ab,ti) OR 'open':ab,ti OR factorial*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocate*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti	1952
<b>Data przeszukania: 26 listopada 2014 roku</b>		

Tabela 79.

Wyniki oryginalnego przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Lung Neoplasms"	6056
#2	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	4979
#3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	2889
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non Small-Cell Lung] explode all trees	2465
#5	"Carcinoma, Large Cell"	1375
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cel ] explode all trees	71
#7	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"	29
#8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar] explode all trees	29
#9	"lung tumour"	3175
#10	"lung neoplasm"	6056
#11	Lung cancer	10 510
#12	Lung carcinoma	4717
#13	Lung and squamous cell carcinoma	822
#14	"Lung" AND "adenocarcinoma"	868
#15	"Lung" AND "large cell carcinoma"	656
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 240
#17	Relaps*	16 646
#18	Retract*	9941
#19	Recurren*	34 981
#20	Resist*	94 132
#21	prior treatment	21 361
#22	prior therapy"	19 478
#23	previously treated	11 370
#24	pretreated	1731
#25	pre treated	12 790
#26	second line	5975
#27	2nd line	14 013
#28	rescue chemotherap	563
#29	failed chemotherapy	1592
#30	progressive	9273
#31	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	129 916
#32	nintedanib	11
#33	vargatef	1
#34	BIBF 1120	19

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#35	BIBF1120	0
#36	BIBF-1120	19
#37	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	27
#38	pemetrexed	362
#39	N-[4-[2-[2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-5-yl)ethyl]benzyl]glutamic acid	x
#40	MTA	227
#41	LY 231514	1
#42	LY231514	5
#43	LY-231514	1
#44	LY 231,514	0
#45	LY-231514	0
#46	Pemetrexed disodium	8
#47	ALIMTA	x
#48	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #47	x
#49	erlotin b	401
#50	N-(3-Ethylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine	0
#51	Erlotinib hydrochloride	4
#52	Erlotinib HCl	2
#53	11C-erotinib	0
#54	Tarceva	35
#55	CP 358774	1
#56	CP 358,774	0
#57	CP-358,774	1
#58	OSI-774	9
#59	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58	403
#60	gefitinib	281
#61	N-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazolin-4-amine	0
#62	Iressa	69
#63	ZD1839	47
#64	ZD 1839	4
#65	#60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	317
#66	docetaxel	2179
#67	Docetaxel hydrate	0
#68	Docetaxel trihydrate	0
#69	docetaxol	6
#70	Docetaxel anhydrous	1
#71	n-debenzoyl-n-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#72	Taxoltere metro	0
#73	Taxotere	198
#74	NSC 628503	1
#75	RP 56976	3
#76	RP-56976	3
#77	#66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	2260
#78	#16 AND #31 AND (#37 OR #48 OR #59 OR #65 OR #77)	700
#79	Cochrane Reviews	63
#80	Other Reviews	54
#81	Trials	529
#82	Method Studies	2
#83	Technology Assessments	20
#84	Economic Evaluations	31
#85	Cochrane Groups	1
<b>Data przeszukania: 26 listopada 2014 roku</b>		

#### A.3.2.2 PRZESZUKANIE AKTUALIZACYJNE HTAC

Tabela 80.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego przez firmę HealthQuest w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Medline (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	255 802	262 084
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	62 263	65 089
#3	"Carcinoma, Large Cell"[Mesh]	2518	2538
#4	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"[Mesh]	2649	2650
#5	"lung tumour"[Title/Abstract]	1011	1022
#6	"lung tumor"[Title/Abstract]	6840	6994
#7	"lung neoplasm"[Title/Abstract]	554	570
#8	"lung cancer"[Title/Abstract]	180 138	185 750
#9	"lung carcinoma"[Title/Abstract]	20 000	20 365
#10	"lung"[Title/Abstract] AND "squamous cell carcinoma" [Title/Abstract]	12 427	12 779
#11	"lung"[Title/Abstract] AND "adenocarcinoma"[Title/Abstract]	37 616	39 045
#12	"lung"[Title/Abstract] AND "large cell carcinoma" [Title/Abstract]	1601	1610
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	328 262	335 990
#14	relaps*[Title/Abstract]	203 664	208 428
#15	refract*[Title/Abstract]	207 293	212 599
#16	recurren*[Title/Abstract]	615 190	629 721

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#17	resist*[Title/Abstract]	1 171 080	1 202 073
#18	"prior treatment"[Title/Abstract]	6856	6960
#19	"prior therapy"[Title/Abstract]	2066	2103
#20	"previously treated"[Title/Abstract]	17 647	18 014
#21	"pretreated"[Title/Abstract]	74 377	75 496
#22	"pre treated"[Title/Abstract]	10 632	10 867
#23	"second line"[Title/Abstract]	26 317	27 107
#24	"2nd line"[Title/Abstract]	397	418
#25	"rescue chemotherapy"[Title/Abstract]	54	55
#26	"failed chemotherapy"[Title/Abstract]	108	108
#27	"progressive"[Title/Abstract]	307 011	313 361
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2 439 139	2 498 136
#29	Nintedanib[Supplementary Concept]	721	763
#30	Nintedanib	1303	1383
#31	Nintedanib esylate	1303	1383
#32	vargatef	1305	1385
#33	BIBF 1120	1321	1401
#34	BIBF1120	1319	1399
#35	BIBF-1120	1321	1401
#36	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	1333	1413
#37	Randomized controlled trial[Publication Type]	560 364	572 920
#38	Controlled clinical trial[Publication Type]	650 176	662 950
#39	Randomized[Title/Abstract]	599 942	617 486
#40	placebo[Title/Abstract]	232 143	236 123
#41	Clinical trials as topic[mesh: noexp]	370 609	375 004
#42	randomly[Title/Abstract]	377 258	386 738
#43	Trial[Title]	256 835	265 301
#44	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	1 520 323	1 550 355
#45	Animals[MeSH Terms] NOT human [MeSH Terms]	4 961 469	5 021 665
#46	#44 NOT #45	1 405 426	1 433 117
#47	#13 AND #28 AND #36	119	121
#48	#46 AND #47	38	38
#49	#46 AND #47 Filters: from 2014/11/1-3000/12/12	28	x
#50	#46 AND #47 Filters: from 2022/02/1-3000/12/12	x	0
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

Tabela 81.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku – baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'lung neoplasm'/exp AND [embase]/lim	429 807	441 080
#2	'lung neoplasms'/exp AND [embase]/lim	429 807	441 080
#3	'carcinoma, non-small-cell lung'/exp AND [embase]/lim	175 044	180 671
#4	'carcinoma large cell'/exp AND [embase]/lim	6459	6624
#5	'adenocarcinoma bronchiolo-alveolar'/exp AND [embase]/lim	3214	3237
#6	'lung tumour' AND [embase]/lim	1407	1424
#7	'lung tumor'/exp AND [embase]/lim	429 807	441 080
#8	'lung neoplasm' AND [embase]/lim	1051	1073
#9	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	413 289	424 195
#10	'lung carcinoma'/exp AND [embase]/lim	228 077	234 324
#11	'lung'/exp AND 'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	4480	4734
#12	'lung'/exp AND 'adenocarcinoma'/exp AND [embase]/lim	9427	9901
#13	'lung'/exp AND 'large cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	667	689
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	434 119	445 595
#15	relaps*:ab,ti AND [embase]/lim	324 932	333 230
#16	refract*:ab,ti AND [embase]/lim	263 950	271 497
#17	recurren*:ab,ti AND [embase]/lim	801 601	822 230
#18	resist*:ab,ti AND [embase]/lim	1 215 875	1 245 738
#19	'prior treatment':ab,ti AND [embase]/lim	12 656	13 006
#20	'previously treated':ab,ti AND [embase]/lim	30 692	31 453
#21	'pretreated':ab,ti AND [embase]/lim	92 500	94 077
#22	'pre treated':ab,ti AND [embase]/lim	17 549	17 995
#23	'second line':ab,ti AND [embase]/lim	44 404	45 797
#24	'2nd line':ab,ti AND [embase]/lim	3821	3896
#25	'rescue chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	92	93
#26	'failed chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	175	176
#27	'progressive':ab,ti AND [embase]/lim	398 152	407 353
#28	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2 858 015	2 927 450
#29	('nintedanib'/syn OR 'vargatef'/syn) AND [embase]/lim	4442	4706
#30	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR random*:ab,ti OR 'rct':ab,ti OR 'controlled trial':ab,ti OR 'clinical trial':ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'cross over':ab,ti OR 'crossover':ab,ti OR 'placebo'/exp OR 'placebo':ab,ti OR (doubl* AND blind*:ab,ti) OR (singl* AND blind*:ab,ti) OR 'open':ab,ti OR factorial*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocate*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti	3 457 689	3 545 827
#31	#14 AND #28	86 956	89 459
#32	#29 AND #31	434	446



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#33	#30 AND #32	184	187
#34	#30 AND #32 AND [01-11-2014]/sd	128	x
#35	#30 AND #32 AND [01-02-2022]/sd	x	4
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

Tabela 82.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach oceny nintedanibu (produktu Vargatef) przez AOTMiT w 2015 roku dla nintedanibu – baza Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	"Lung Neoplasms"	7786	7998
#2	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	8346	8598
#3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	4785	0
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non Small-Cell Lung] explode all trees	4666	4810
#5	"Carcinoma, Large Cell"	119	122
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	95	96
#7	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"	40	0
#8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar] explode all trees	40	40
#9	"lung tumour"	570	630
#10	"lung neoplasm"	69	72
#11	Lung cancer	28 781	29 250
#12	Lung carcinoma	9385	9615
#13	Lung and squamous cell carcinoma	2132	2199
#14	"Lung" AND "adenocarcinoma"	2325	2375
#15	"Lung" AND "large cell carcinoma"	222	230
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	29 978	30 489
#17	Relaps*	44 772	45 215
#18	Retract*	26 930	3893
#19	Recurren*	80 797	82 369
#20	Resist*	85 852	87 237
#21	prior treatment	73 429	75 187
#22	prior therapy"	60 625	62 044
#23	previously treated	21 175	21 539
#24	pretreated	4623	4699
#25	pre treated	19 877	20 195
#26	second line	16 402	16 711
#27	2nd line	1732	1776

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#28	rescue chemotherap	1240	1255
#29	failed chemotherapy	2634	2672
#30	progressive	24 498	25 020
#31	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	312 704	306 427
#32	nintedanib	637	655
#33	vargatef	18	18
#34	BIBF 1120	98	97
#35	BIBF1120	20	20
#36	BIBF-1120	98	97
#37	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	673	691
#38	#16 AND #31 AND #37	63	64
#39	#16 AND #31 AND #37 with Cochrane publication date from Nov 2014 to present	<b>61</b>	<b>62</b>
#40	#16 AND #31 AND #37 with Cochrane Library publication date from Feb 2022 to present	<b>x</b>	<b>1</b>
<b>Data przeszukania: 21 lutego 2022 roku</b>			
<b>Data aktualizacji przeszukania: 6 lipca 2022 roku</b>			

### A.3.3. Dodatkowe źródła

Tabela 83.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych - nintedanib

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Nintedan b	23 (0)	89 (0)
	Vargatef	0 (0)	0 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Nintedan b	43 (0)	43 (0)
	Vargatef	6 (0)	6 (0)
AACR - American Association for Cancer Research <a href="https://www.aacr.org/">https://www.aacr.org/</a>	Nintedan b	0	0
	Vargatef	0	0
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Nintedan b	0	0
	Vargatef	0	0

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		03.03.2022	08.07.2022
PUO – Polska Unia Onkologii <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Nintedan b Vargatef	0 0	0 0
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Nintedan b Vargatef	16 (0) 1 (0)	17 (0) 1 (0)
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Nintedan b Vargatef	78 (0) 0	82 (0) 0
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Nintedan b Vargatef	161 (1) 49 (0)	188 (0) 55 (0)
CT <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	Nintedan b Vargatef	188 (1) 188 (0)	192 (0) 192 (0)
Rejestr badań EMA <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Nintedan b Vargatef	56 (0) 17 (0)	56 (0) 17 (0)
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
Boehringer Ingelheim <a href="https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials">https://trials.boehringer-ingelheim.com/?itid=Clinical%20Trials</a>	Nintedan b Vargatef	1 (0) 0	1 (0) 0

### A.3.4. Badania wykluczone

Tabela 84.

Wykaz badań włączonych do przeglądu firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach wniosku o finasowanie leku Vargatef złożonego AOTMiT w 2015 roku, które nie spełniały kryteriów kwalifikacji do niniejszej analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publika cja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
1.	Kim 2012	IINTERWENCJA	Porównanie gefitynib vs erlotynib	Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun JM, Sohn I, Kim SW, Jung SH, Park YH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. Lung Cancer. 2012 Jan;75(1):82-8. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.022. PMID: 21684626.
2.	Sun 2012	IINTERWENCJA	Porównanie gefitynib vs pemetreksd	Sun JM, Lee KH, Kim SW, Lee DH, Min YJ, Yun HJ, Kim HK, Song HS, Kim YH, Kim BS, Hwang IG, Lee K, Jo SJ, Lee JW, Ahn JS, Park K, Ahn MJ; Korean Cancer Study Group. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial. Cancer. 2012 Dec 15;118(24):6234-42. doi: 10.1002/cncr.27630. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22674612. Format:
3.	Maruya ma 2008	IINTERWENCJA	Porównanie gefitynib vs docetaksel	Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Inoue A, Tomii K, Harada M, Masuda N, Jiang H, Itoh Y, Ichinose Y, Saijo N, Fukuoka M. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4244-52. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0185. PMID: 18779611.

Lp.	Publika cja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
4.	Sekine 2009	IINTERWENCJA	Porównanie gefitynib vs docetaksel	Sekine I, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Itoh Y, Tamura T, Saijo N, Fukuoka M. Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. <i>Ann Oncol.</i> 2009 Sep;20(9):1483-1488. doi: 10.1093/annonc/mdp031. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19282468.
5.	Yamamoto 2010	IINTERWENCJA	Porównanie gefitynib vs docetaksel	Yamamoto N, Nishiwaki Y, Negoro S, Jiang H, Itoh Y, Saijo N, Fukuoka M. Disease control as a predictor of survival with gefitinib and docetaxel in a phase III study (V-15-32) in advanced non-small cell lung cancer patients. <i>J Thorac Oncol.</i> 2010 Jul;5(7):1042-7. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181da36db. PMID: 20453692.
6.	Hanna 2004	IINTERWENCJA	Porównanie pemetreksed vs docetaksel	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2004 May 1;22(9):1589-97. doi: 10.1200/JCO.2004.08.163. PMID: 15117980.
7.	De Marinis 2008	IINTERWENCJA	Porównanie pemetreksed vs docetaksel	de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, Jassem J, Peterson P, Liepa AM, Moore P, Gralla RJ. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2008 Jan;3(1):30-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8b48. PMID: 18166838.
8.	Scagliotti 2009	IINTERWENCJA	Porównanie pemetreksed vs docetaksel	Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. <i>Oncologist.</i> 2009 Mar;14(3):253-63.
9.	Garassino 2013	INTERWENCJA	Porównanie erlotynib vs docetaksel	Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S; TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2013 Sep;14(10):981-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23883922.
10.	Farina 2011	INTERWENCJA	Porównanie erlotynib vs docetaksel	Farina G, Longo F, Martelli O, Pavese I, Mancuso A, Moscetti L, Labianca R, Bertolini A, Cortesi E, Farris A, Fagnani D, Locatelli MC, Valmadre G, Ardizzoia A, Tomirotti M, Rulli E, Garassino MC, Scanni A. Rationale for treatment and study design of tailor: a randomized phase III trial of second-line erlotinib versus docetaxel in the treatment of patients affected by advanced non-small-cell lung cancer with the absence of epidermal growth factor receptor mutations. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2011 Mar;12(2):138-41
11.	Lee 2013	INTERWENCJA	Porównanie pemetreksed + erlotyn b vs erlotynib vs pemetreksed	Lee DH, Lee JS, Kim SW, Rodrigues-Pereira J, Han B, Song XQ, Wang J, Kim HK, Sahoo TP, Digumarti R, Wang X, Altug S, Orlando M. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotin b to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2013 Oct;49(15):3111-21
12.	Li 2014	INTERWENCJA	Porównanie erlotynib vs pemetreksed	Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, Wang SY. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. <i>Cancer.</i> 2014 May 1;120(9):1379-86
13.	Zhou 2014	INTERWENCJA	Porównanie pemetreksed vs gefitynib	Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, Chen HJ, Zhong WZ, Liu YP, Wu YL. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung

Lp.	Publika cja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
				cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. Ann Oncol. 2014 Dec;25(12):2385-2391

Tabela 85.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne SLR firmy HealthQuest przeprowadzonego w ramach wniosku o finansowanie leku Vargatef złożonego AOTMiT w 2015 roku)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
1.	Mellemgaard 2015	INNE	Brak innych danych niż te uwzględnione w publikacji Reck 2015	Mellemgaard A; Reck M; Orlov S; Krzakowski M; Von Pawel J; Gottfried M; Bondarenko I; Liao M; Barrueco J; Aboshady H; et al. Antiangiogenic-specific adverse events (AES) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nintedanib (N) and docetaxel (D). Supportive care in cancer.. 2015;23:S349
2.	Reck 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Analiza zmian rozmiaru guza. Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Reck, Martin; Mellemgaard, Anders; Novello, Silvia; Postmus, Pieter E; Gaschler-Markefski, Birgit; Kaiser, Rolf; Buchner, Hannes. Change in non-small-cell lung cancer tumor size in patients treated with nintedanib plus docetaxel: analyses from the Phase III LUME-Lung 1 study. Onco Targets Ther. 2018 Aug 6;11:4573-4582. doi: 10.2147/OTT.S170722. eCollection 2018.
3.	Reck 2013	INNE	Brak innych danych niż te uwzględnione w publikacji głównej do badania LUME - Lung1	Reck M; Kaiser R; Mellemgaard A; Douillard JY; Orlov S; Krzakowski MJ; Von Pawel J; Gottfried M; Bondarenko I; Liao M; et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. Journal of clinical oncology. 2013;31:
4.	Reck 2013	INNE	Brak innych danych niż te uwzględnione w publikacji głównej do badania LUME - Lung1	Reck M; Novello S; Mellemgaard A; Orlov S; Kaiser R; Barrueco J; Gaschler-Markefski B; Douillard J-Y. Impact of tumor burden on the overall survival analysis of the lume-lung 1 study: a randomized, double-blind phase 3 trial of nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy. Journal of thoracic oncology.. 2013;8:S196
5.	Reck 2014	INNE	Brak innych danych niż te uwzględnione w publikacji Reck 2015	Reck M; Mellemgaard A; Orlov SV; Krzakowski MJ; Von Pawel J; Gottfried M; Bondarenko I; Liao M-L; Barrueco J; Hocke J; et al. Antiangiogenic-specific adverse events (AEs) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nintedanib (N) and docetaxel (D). Journal of clinical oncology. 2014;32:
6.	Reck 2014	INNE	Brak innych danych niż te uwzględnione w publikacji głównej do badania LUME - Lung1	Reck M; Mellemgaard A; Douillard J; Orlov S; Krzakowski M; Von Pawel J; Gottfried M; Gaschler-Markefski B; Kaiser R; Novello S. Nintedanib (BIBF 1120) + docetaxel as 2ndline therapy in patients with stage iiib/iv or recurrent NSCLC: results of the phase iii, randomised, double-blind lume-lung. Journal of thoracic oncology.. 2014;9:S39â€ S40
7.	Reck 2014	INNE	Brak innych danych niż te uwzględnione w publikacji głównej do badania LUME - Lung1	Reck M; Mellemgaard A; Douillard J-Y; Orlov S; Krzakowski M; Von Pawel J; Gottfried M; Bondarenko I; Liao M; Barrueco J; et al. Nintedan b (BIBF 1120) + docetaxel as second-line therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent NSCLC: results of the phase III, randomised, double-blind. Lung cancer.. 2014;83:S12
8.	Reck 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Reck M; Mellemgaard A; von Pawel J; Gottfried M; Bondarenko I; Cheng Y; Zarogoulidis K; Luft A; Bennouna J; Barrueco J; et al. Anti-angiogenic-specific adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with nintedan b and docetaxel. Lung cancer (Amsterdam,

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencje
				Netherlands). 2015;90:267-73
9.	Wu 2015	INNE	analiza podgrupy populacji azjatyckiej z badania LUME Lung1	Wu, Y.-L.; Cheng, Y.; Kim, B.S.; Lu, S.; Gaschler-Markefski, B.; Kaiser, R.; Reck, M. Efficacy of nintedanib/docetaxel in East Asian patients with lung adenocarcinoma (ADE): Analysis from the LUME-Lung 1 study. Annals of Oncology. 2015;26:ix133

# Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

## B.1. Badanie dla sotorasibu (CodeBreak100)

### CodeBreak100

Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie I/II fazy, otwartej próby bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sotorasibu stosowanego u uprzednio leczonych pacjentów z różnymi nowotworami litymi (w tym m.in. z NDRP, rakiem jelita grubego i rakiem trzustki) i obecnością mutacji KRAS p.G12C

W I fazie badania CodeBreak100, uwzględniono 48 pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C otrzymujących zarejestrowane dawkowanie sotorasibu, którzy stosowali uprzednio standardowe leczenie (w I fazie badania brali udział również pacjenci, którzy otrzymywali niezarejestrowane dawkowanie SOT, których nie uwzględniono w niniejszej analizie). Brak jest odrębnej charakterystyki i odrębnych wyników dla 48 pacjentów z NDRP biorących udział w I fazie badania CodeBreak100.

W II fazie badania CodeBreak100, uwzględniono 126 pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C otrzymujących zarejestrowane dawkowanie sotorasibu, którzy stosowali uprzednio standardowe leczenie.

Dostępna jest charakterystyka jak również wyniki dla 126 pacjentów biorących udział w II fazie II faza badania CodeBreak100 dotycząca leczenia pacjentów z NDRP uwzględnia następujące analizy pośrednie (IA, *interim analysis*):

IA1: mediana okresu obserwacji: 9,3 mies., data *cut-off*: 1 września 2020 roku

IA2: mediana okresu obserwacji: 12,2 mies., data *cut-off*: 1 grudnia 2020 roku<sup>a</sup>

IA3 : mediana okresu obserwacji: 15,3 mies., data *cut-off*: 15 marca 2021 roku

IA4: leczenie: mediana okresu obserwacji :15,3 mies. data *cut-off*: 22 czerwca 2021 roku (wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczeniu u 46 pacjentów z odpowiedzią na leczenie)

Ponadto, dostępna jest również charakterystyka 174 pacjentów biorących udział w I i II fazie badania wraz z wynikami dla tych pacjentów uwzględniająca medianę okresu obserwacji: 24,9 miesiąca data *cut-off*: 22 lutego 2022 roku

### Kryteria włączenia

#### Kryteria włączenia niezależne od fazy badania:

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Udokumentowany badaniami patologicznymi lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP z obecnością mutacją KRAS p.G12C (obecność potwierdzona centralnie); 2) Obecność mierzalnej choroby wg kryteriów RECIST w wersji 1.1; 3) Oczekiwana długość życia wynosząca w opinii badacza ponad 3 miesiące; 4) Zdolność do przyjmowania leków doustnych i chęć rejestrowania codziennego przestrzegania zaleceń badanego leku z wykorzystaniem dzienniczka dawkowania dostarczonego przez sponsora; 5) Prawidłowe parametry hematologiczne, a także prawidłowe parametry laboratoryjne związane z funkcjonowaniem nerek i wątroby

#### Odrębne kryteria włączenia do I fazy:

1) Wcześniejsze stosowanie terapii skojarzonej, opartej na pochodnych platynie i/lub terapii celowanej (np. gdy u pacjentów rozpoznano obecność mutacji EGFR, rearanżacji ALK lub ROS1 lub ekspresję PD-L1); 2) ECOG 0–2

#### Odrębne kryteria włączenia do II fazy:

1) Progresja choroby po uprzednim stosowaniu anty-PD1 lub anty-PD1-L (o ile nie jest przeciwwskazana) i/lub chemioterapii skojarzonej opartej na pochodnych platyny i leczenia ukierunkowanego molekularnie (o ile zidentyfikowano zmiany molekularne np. mutacje EGFR, rearanżacje ALK+, ROS1); 2) Otrzymanie maksymalnie 3 wcześniejszych linii leczenia; 3) ECOG 0–1;

## CodeBreakK100

## Kryteria wykluczenia

- 1) Aktywne, nieleczone przerzuty do mózgu (pacjenci z usuniętymi przerzutami do mózgu lub otrzymującymi radioterapię zakończoną co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania mogli uczestniczyć w badaniu jeżeli pozostałe objawy neurologiczne występowały w stopniu  $\leq 2$ , chory przyjmował stałe dawki deksametazonu oraz przeprowadzone w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania MRI nie wykazało nowych zmian w mózgu); 2) Obecny lub występujący wcześniej hematologiczny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem przypadków pacjentów wyleczonych, u których od  $\geq 2$  lat nie występują objawy choroby)
- 3) Zawał mięśnia sercowego występujący w ciągu 6 miesięcy od 1. dnia badania, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna lub arytmia serca wymagająca leków; 4) Choroba przewodu pokarmowego powodująca niemożność przyjmowania doustnego leki, zespół złego wchłaniania, konieczność żywienia dożylnego, niekontrolowana choroba zapalna przewodu pokarmowego (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy); 5) Aktywne zakażenie wymagające stosowania antybiotyków; 6) Pozytywne wyniki testów związane z zakażeniami wirusowym zapaleniem wątroby 7) Pozytywny wyn k testu na HIV; 8) Otrzymanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia SOT; 9) Otrzymanie terapeutycznej lub paliatywnej radioterapii w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia SOT; 10) Wcześniejsze stosowanie leczenia z zastosowaniem inhibitora skierowanego w mutację p.KRASG12.C

## POPULACJA

POPULACJA		SOT <sup>b</sup>	
Faza		II	I i II <sup>c</sup>
Liczebność grup		126	174
Wiek w latach: mediana (zakres)		63,5 (37–80)	64,1 (9,3) <sup>d</sup>
Płeć żeńska (%)		50%	52%
Rasa (%)	Biała	82%	bd
	Azjatycka	15%	bd
	Czarna	2%	bd
	Inna	2%	bd
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	12%	10%
	Nigdy	5%	6%
	W przeszłości	81%	82%
	Brak danych	2%	2%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	30%	bd
	1	70%	bd
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS		100%	100%
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C		100%	100%
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji EGFR		2%	bd
Przerzuty do mózgu (%)	TAK	21%	23%
	NIE	79%	77%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	1%	bd
	Gruzołowy	95%	bd
	Wielkomórkowy	2%	bd
	Rak oskrzelowo-pęcherzykowy	2%	bd
Choroba przerzutowa (%)	TAK	96%	bd
	NIE	4%	bd



CodeBreakK100			
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)	2 (bd)	2 (bd)	
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	43%	bd
	2	35%	bd
	3	22%	bd
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Chemioterapia <sup>e</sup>	91%	bd
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	90%	93%
	Inhibitory punktów kontrolnych	92%	bd
	Anty-PD-1 lub anty PD-L1	91%	90%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i anty-PD-1 lub anty-PD-L1	81%	bd
	Antyangiogenne przeciwciała monoklonalne <sup>f</sup>	20%	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	SOT		
Dawkowanie	SOT w dawce 960 mg przyjmowanych ustnie raz na dobę		
Okres leczenia	Faza II: Leczenie SOT kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody Mediana okresu leczenia (zakres): 5,5 mies. (0,2–17,8)		
Okres obserwacji	Najdłuższe dostępne mediany okresu obserwacji: Faza II: Mediana okresu obserwacji (zakres): 15,3 mies. (1,1–18,4) Faza I/II: Mediana okresu obserwacji (zakres): 24,9 mies. (bd) <sup>b</sup>		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II D		
I-rzędowy punkt końcowy	I faza badania: bezpieczeństwo II faza badania: Ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) oceniona przez niezależną komisję		
Randomizacja	ND		
Ukrycie kodu randomizacji	ND		
Zaślepienie	ND		
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena odpowiedzi na leczenie i PFS przeprowadzona przez niezależną komisję uwzględniała pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (analiza MITT),</li> <li>○ ocena OS uwzględniała wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT)</li> </ul> </li> <li>• Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci włączeni do badania (analiza ITT)</li> </ul>		

CodeBreak100	
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<p>Dostępne dane ty ko dla II fazy badania: Zaprzestanie terapii SOT ogółem: 103/126 (82%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 11/103 (11%),</li> <li>• z powodu zgonu: 2/103 (2%)</li> <li>• z powodu prośby/decyzji pacjenta: 5/103 (5%)</li> <li>• z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarza: 1/103 (1%)</li> <li>• z powodu progresji choroby: 83/103 (81%)</li> <li>• z powodu prośby pacjenta o wdrożenie innej terapii: 1/103 (1%)</li> </ul> <p>Brak pacjentów, których utracono w trakcie obserwacji</p>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona (przez niezależną zaślepioną komisję,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu,</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie i progresja choroba określana na podstawie kryteriów RECIST 1.1</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane za pomocą kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0</li> <li>• jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30</li> </ul>
<b>Ocena w skali NICE</b>	7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Francja, Grecja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Niemcy, Portugalia, Rumunia, Sany Zjednoczone, Węgry,
<b>Sponsor badania</b>	Amgen

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2022.

b) Dostępna jest charakterystyka dla pacjentów biorących udział w II fazie, a także łączna charakterystyka pacjentów biorących udział w I i II fazie badania. Brak dostępnej charakterystyki dla pacjentów biorących udział wyłącznie w I fazie badania.

c) Dane pochodzą z publikacji Dy 2022.

d) Średnia (SD).

e) Dwóch pacjentów nie otrzymało chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zastosowane u tych pacjentów leczenie składało się z pemetreksedu, docetakselu, gemcytabiny i winorelbiny.

f) Np. bewacyzumab.

**Tabela 86.**

**Charakterystyka badania CodeBreaK100 I fazy z uwzględnieniem pacjentów zarówno z NDRP jak i innymi typami nowotworów litych, którzy stosowali SOT w zarejestrowanej dawce**

POPULACJA		SOT
Faza		I
Liczebność grup		85
Pacjenci z NDRP (%)		40%
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (37–83)
Płeć żeńska (%)		44%
Rasa (%)	Biała	72%
	Azjatycka	18%
	Czarna	5%
	Inna	6%

	POPULACJA	SOT
Palenie tytoniu (%)	Nigdy	bd
	Obecnie	88%
	W przeszłości	
	Brak danych	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%
	1	64%
	2	6%
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS		100%
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C		100%
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji EGFR		bd
Przerzuty do mózgu (%)	TAK	bd
	NIE	bd
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	bd
	Gruczołowy	bd
	Wielkokomórkowy	bd
	Rak oskrzelowo-pęcherzykowy	bd
Choroba przerzutowa (%)	TAK	bd
	NIE	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)		3 (0–10)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	18%
	2	28%
	3	18%
	>3	34%
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Chemioterapia	100%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	100%
	Inhibitory punktów kontrolnych	bd
	Anty-PD-1 lub anty PD-L1	82%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i anty-PD-1 lub anty-PD-L1	bd
	Antyangiogenne przeciwciała monoklonalne	bd
	Celowane leki małocząsteczkowe	b
Inne	bd	

Dane pochodzą z publikacji Hong 2020.

## B.2. Badanie dla docetakselu [REDACTED] (SELECT-1)

SELECT-1			
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo selumetyny bu skojarzonego z docetakselem z monoterapię docetakselem u pacjentów z zaawansowanym NDRP i obecnością mutacją KRAS, u których zastosowano 1 wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe</p> <p>Dostępne są dane dla finalnej analizy: mediana okresu leczenia: 74 vs 85 dni., data cut off: 7 czerwca 2016 roku</p>			
Kryteria włączenia			
<p>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP (stadium IIIB–IV); 3) Niepowodzenie 1 wcześniejszej linii leczenia zaawansowanej choroby; 4) Centralnie potwierdzona mutacja KRAS (cobas KRAS Mutation Test, Roche); 5) Co najmniej 1 mierzalna zmiana chorobowa podlegająca wielokrotnej ocenie wg kryteriów RECIST 1.1; 6) ECOG 0–1</p>			
Kryteria wykluczenia			
<p>1) Nowotwór o mieszanej histologii (DRP i NDRP); 2) Obecność przerzutów do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego (z wyjątkiem przypadków nieobjawowych, leczonych, stabilnych i braku stosowania sterydów i leków przeciwdrgawkowych przez <math>\geq</math> tygodnie przed badanie kwalifikacyjnym); 3) Stosowanie <math>&gt;1</math> wcześniejszych schematów leczenia z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej lub wcześniejsze leczenie inhibitorem MEK lub dowolnym schematem zawierającym docetaksel</p>			
POPULACJA			
POPULACJA	Selumetynyb + DOC	DOC	
<b>Liczebność grup</b>	254	256	
<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	62 (36–85)	61 (34–81)	
<b>Płeć żeńska (%)</b>	38%	43%	
<b>Rasa (%)</b>	<b>Biała</b>	95%	95%
	<b>Azjatycka</b>	bd	bd
	<b>Czarna</b>	bd	bd
	<b>Inna</b>	5%	5%
<b>Palenie tytoniu (%)</b>	<b>Obecnie</b>	21%	24%
	<b>Nigdy</b>	6%	8%
	<b>W przeszłości</b>	73%	68%
	<b>Brak danych</b>	0	0
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>	41%	41%
	<b>1</b>	59%	59%
<b>Odsetek pacjentów z mKRAS</b>	100%	100%	
<b>Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C</b>	93% <sup>a</sup>	95% <sup>a</sup>	
<b>Typ histologiczny nowotworu (%)</b>	<b>Płaskonabłonkowy</b>	6%	6%
	<b>Nieplaskonabłonkowy</b>	95%	95%
<b>Choroba przerzutowa (%)</b>	<b>TAK</b>	94%	96%
	<b>NIE</b>	6%	4%
<b>Przerzuty do mózgu (%)</b>	<b>TAK</b>	bd	bd
	<b>NIE</b>	bd	bd

<b>SELECT-1</b>			
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)</b>	<b>1</b>	100%	100%
	<b>2</b>	0	0
	<b>3</b>	0	0
<b>Typ wcześniejszego leczenia (%)</b>	<b>Chemioterapia</b>	100%	100%
	<b>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny</b>	100%	100%
	<b>Inhibitory punktów kontrolnych</b>	0	0
	<b>Anty-PD-1 lub anty PD-L1</b>	0	0
	<b>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i anty-PD-1 lub anty-PD-L1</b>	0	0
	<b>Antyangiogenne przeciwciała monoklonalne</b>	0	0
	<b>Celowane leki małocząsteczkowe</b>	0	0
	<b>Inne</b>	0	0
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Schemat leczenia</b>	Selumety nib + DOC vs DOC		
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię 1: Selumety nib doustnie w dawce 75 mg dwa razy dziennie oraz DOC stosowany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. Dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> <li>• Ramię 2: Placebo odpowiadające dawkowaniu selumety nibu oraz DOC stosowany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> </ul> <p>W obu ramionach stosowano także czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) lub, jeśli był dostępny, pegylowany G-CSF (pegfilgrastym), stosowanie w ciągu 24 godzin po każdym podaniu DOC, ale nie w ciągu 14 dni przed kolejną dawką DOC</p>		
<b>Okres leczenia</b>	<p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub do wycofania zgody przez pacjenta</p> <p>Mediana (zakres) czasu trwania leczenia:  Ramię selumety nib + DOC: 74 dni (3–834)  Ramię DOC: 85 dni (5–849)</p>		
<b>Okres obserwacji</b>	<p>Mediana (IQR) okresu obserwacji:  Ramię Selumety nib + DOC: 2,7 mies. (0,6–5,6)  Ramię DOC: 4,2 mies. (0,3–11,1) dla PFS i 12,2 mies. (8,1–16,8) dla OS</p>		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	II A		
<b>I-rzędowy punkt końcowy</b>	Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza		
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa 1:1, ze stratyfikacją ze względu na stosowanie status ECOG (0 vs 1) i histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne zaślepienie (pacjenci oraz badacze)		

<b>SELECT-1</b>													
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: ITT (pacjenci zrandomizowani) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)												
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<p><b>Selumetynyb + DOC</b>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/254 (1%), w tym 2 pacjentów z powodu pogorszenia stanu zdrowia, 1 pacjent z powodu wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej  Zaprzestanie terapii selumetynybem ogółem 237/251 (94%), w tym 149 (59%) pacjentów z powodu NDRP, 59 (24%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 13 (5%) z powodu decyzji pacjenta, 16 (6%) z innych powodów  Zaprzestanie terapii DOC ogółem: 250/251 (99%), w tym 99 (39%) z powodu NDRP, 74 (29%), 47 (19%) pacjentów osiągnęło maksimum cykli chemioterapii (określone przez ośrodek), 11 (4%) z powodu decyzji pacjentów, 1 (1%) pacjent z powodu poważnego nieprzestrzegania protokołu badania, 18 (7%) pacjentów z innych powodów</p> <p>184 (72%) pacjentów zakończyło udział w badaniu, 173 (68%) pacjentów zmarło a 11 (4%) pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu</p> <p><b>DOC</b>  Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/256 (1%), w tym 1 z powodu decyzji pacjenta, 1 pacjent z powodu pomyłki w kwalifikacji  Zaprzestanie terapii placebo: 239/254 (94%), w tym 194 (81%) pacjentów z powodu NDRP, 24 (10%) pacjentów z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, 16 (7%) z powodu decyzji pacjenta, 5 (2%) z innych powodów  Zaprzestanie terapii DOC:250/254 (98%), w tym 130 (52%) z powodu NDRP, 37 (15%) pacjentów z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, 65 (26%) pacjentów osiągnęło maksimum cykli chemioterapii (określone przez ośrodek), 11 (4%) z powodu decyzji pacjenta, 7 (3%) z innych powodów</p> <p>178 (69%) pacjentów zakończyło udział w badaniu, 163 (64%) pacjentów zmarło, 14 (5%) pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (1%) pacjent nie spełnił wszystkich kryteriów kwalifikacji</p>												
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK												
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>												
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie i progresja choroba określana na podstawie kryteriów RECIST 1.1</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane za pomocą kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0</li> </ul>												
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ogólne ryzyko błędu</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie												
Ogólne ryzyko błędu	Niskie												
<b>Lokalizacja badania</b>	Australia, Argentyna, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chile, Francja, Izrael, Kanada, Stany Zjednoczone,												
<b>Sponsor badania</b>	AstraZeneca												

a) Lokalizacja mutacji w kodonie 12 lub 13.

## B.3. Pozostałe badania dla docetakselu

Tabela 87.  
Charakterystyka pozostałych badań dla docetakselu

Charakterystyka	Blumenschein 2015	OAK	GALAXY-1	
<b>Cel badania</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trametynibu z docetakselem stosowanych u pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz obecnością mutacji KRAS	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu z docetakselem stosowanych u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ganetesp bu w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem stosowanych w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP	
<b>Schemat leczenia</b>	trametynib vs docetaksel	atezolizumabu vs docetaksel	ganetesp b + docetaksel vs docetaksel	
<b>Typ badania</b>	Randomizowane, otwarte badanie fazy II	Randomizowane, otwarte badanie fazy III	Randomizowane, otwarte badanie fazy II	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak NDRP (stadium IV),</li> <li>stosowanie 1 uprzedniej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego NDRP złożonego z chemioterapii opartej na pochodnych platyny,</li> <li>obecność mutacji KRAS, NRAS BRAF lub MEK,</li> <li>ECOG 0–1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP (stadium IIIB lub IV),</li> <li>stosowanie <math>\geq 1</math> linii leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny,</li> <li>ECOG 0–1,</li> <li>U pacjentów z obecnością mutacji EGFR lub rearanżacją ALK konieczne było wcześniejsze stosowanie leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NDRP w stadium IIIB lub IV,</li> <li>wcześniejsza terapia systemowa stosowana w leczeniu choroby zaawansowanej,</li> <li>progresja choroby po I linii leczenia,</li> <li>ECOG 0–1</li> </ul>	
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF/MEK lub schematów zawierających docetaksel,</li> <li>ryzyko niedrożności żył siatkówki lub retinopatia,</li> <li>niestabilne/nieleczone przerzuty do mózgu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestabilne/nieleczone przerzuty do mózgu,</li> <li>choroba autoimmunizacyjna, wcześniejsze stosowanie DOC, leków z grupy agonistów CD137, terapii anty-CTLA4 i terapii anty-PD1 lub anty-PD-L1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niestabilne/nieleczone przerzuty do mózgu</li> </ul>	
<b>POPULACJA</b>				
<b>Liczebność grupy</b>	86 vs <u>43</u>	425 vs <u>425</u>	197 vs <u>188</u>	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	63 (40–79) vs <u>63 (34–79)</u>	63 (33–82) vs <u>64 (34–85)</u>	60,7 (8,22) vs 59,9 (9,13) <sup>b</sup>	
<b>Płeć żeńska (%)</b>	47 % vs <u>47%</u>	39% vs <u>39%</u>	38% vs <u>38%</u>	
<b>Rasa</b>	<b>Biała</b>	87% vs <u>79%</u>	71% vs <u>70%</u>	bd vs bd
	<b>Azjatycka</b>	9% vs <u>21%</u>	20% vs <u>22%</u>	bd vs bd
	<b>Czarna</b>	bd vs <u>bd</u>	1% vs <u>3%</u>	bd vs bd
	<b>Inne</b>	4% vs <u>0%</u>	3% vs <u>2%</u>	bd vs bd
<b>Palenie tytoniu (%)</b>	<b>Obecnie</b>	15% vs <u>30%</u>	14% vs <u>16%</u>	Obecnie lub w przeszłości: 79% vs 77%
	<b>W przeszłości</b>	78% vs <u>53%</u>	66% vs <u>67%</u>	
	<b>Nigdy</b>	7% vs <u>16%</u>	20% vs <u>17%</u>	21% vs <u>23%</u>

Charakterystyka	Blumenschein 2015	OAK	GALAXY-1
Brak danych	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	29% vs <u>19%</u>	36% vs <u>38%</u>
	1	71% vs <u>79%</u>	64% vs <u>62%</u>
	2	0 vs <u>2%</u>	0 vs 0
Odsetek pacjentów z mKRAS	100% vs <u>100%</u>	6% vs <u>8%</u>	21% vs <u>25%</u>
Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C	35% vs <u>40%</u>	bd vs bd	bd vs bd
Typ histologiczny nowotworu (%)	Rak gruczołowy	99% vs <u>98%</u>	74% vs 74% (rak niepłaskonabłonkowy)
	Rak wielkokomórkowy	0% vs 0%	bd vs bd
	Rak płaskonabłonkowy	0% vs <u>2%</u> <sup>a</sup>	26% vs <u>26%</u>
	Rak oskrzelowo-pęcherzykowy	bd vs bd	0 vs 0
	Inne	1% vs <u>0</u>	0 vs 0
Choroba przerzutowa (%)	100% vs <u>100%</u>	bd vs bd	bd vs bd
Przerzuty do mózgu (%)	bd vs bd	bd vs bd	bd vs bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	100% vs <u>100%</u>	75% vs 75%
	2	0% vs 0%	25% vs 25%
	3	0% vs 0%	0% vs 0%
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Chemioterapia	100% vs <u>100%</u>	100% vs 100%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	100% vs <u>100%</u>	100% vs 100%
	Immunoterapia	3% vs <u>0%</u>	bd vs bd
	Leki biologiczne	6% vs <u>5%</u>	bd vs bd
	Celowane leki małącząsteczkowe	2% vs <u>2%</u>	bd vs bd
	Inhibitory EGFR	bd vs bd	bd vs bd
	Inhibitory ALK	bd vs bd	bd vs bd
	Leczenie eksperymentalne	bd vs bd	bd vs bd
	Leczenie chirurgiczne	58% vs <u>44%</u>	bd vs bd
	Radioterapia	37% vs <u>21%</u>	bd vs bd



Charakterystyka	Blumenschein 2015	OAK	GALAXY-1
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Dawkowanie docetakselu</b>	• 75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie	75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie	75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie
<b>Okres leczenia; mediana (zakres)</b>	• Ramię trametynib: 8,4 tyg. (0,6–44,7), • Ramię DOC: 10 tyg. (3,0–30,0)	Ramię atezolizumabu: 3,4 mies. (0–26) Ramię docetaksel: 2,1 mies. (0–23)	bd
<b>Kointerwencje</b>	bd	bd	Dozwolone stosowanie bisfosfonianów i czynników wzrostu (zgodnie z lokalnymi wytycznymi)
<b>Cross-over</b>	Dozwolony 23 (53%) pacjentów leczonych DOC w momencie progresji choroby rozpoczęło leczenie trametynibem, 2 (2%) pacjentów leczonych trametynibem w momencie progresji choroby rozpoczęło leczenie DOC	bd	Niedozwolony
<b>METODYKA</b>			
<b>Okres obserwacji; mediana (zakres)</b>	3,7 mies. (0–11)	21 mies. (bd)	bd
<b>Utrata pacjentów</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię trametynib: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaprzeszanie terapii 93% pacjentów (63% z powodu progresji choroby, 21% z powodu zdarzeń niepożądanych, 6% z powodu zakończenia badania, 1% z powodu decyzji badacza, 2% z powodu decyzji pacjenta),</li> </ul> </li> <li>• Ramię DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaprzeszanie terapii 98% pacjentów (65% z powodu progresji choroby, 9% z powodu zdarzeń niepożądanych, 0 z powodu zakończenia badania, 21% z powodu decyzji badacza, 2% z powodu decyzji pacjenta)</li> </ul> </li> </ul> Brak utrat pacjentów w okresie obserwacji	Ramię DOC: 422/425 (99%, w tym z powodu zgonu pacjenta 70%, z powodu wycofania zgody (11%), utrata z okresu obserwacji (1%)	Przedstawiono dane dla pacjentów z gruczolakorakiem (125 zrandomizowanych pacjentów) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię ganetespib + DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaprzeszanie terapii 97% pacjentów (52% z powodu obiektywnej progresji choroby, 6% z powodu zgonu pacjenta, 10% z powodu zdarzeń niepożądanych, 6% z powodu decyzji pacjenta, 18% z powodu klinicznej progresji choroby lub pogorszenia stanu pacjenta, 5% z innych powodów)</li> </ul> </li> <li>3 (2%) zrandomizowanych pacjentów utracono w okresie obserwacji</li> <li>• Ramię DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaprzeszanie terapii 99% pacjentów (44% z powodu obiektywnej progresji, 8% z powodu zgonu pacjenta, 8% z powodu zdarzeń niepożądanych, 9% z powodu decyzji pacjenta, 9% z powodu decyzji pacjenta z powodu klinicznej progresji choroby lub pogorszenia stanu pacjenta, 19% z powodu zakończenia badania, 3% z innych powodów)</li> </ul> </li> <li>3 (2%) zrandomizowanych pacjentów utracono w okresie obserwacji</li> </ul>

Charakterystyka	Blumenschein 2015	OAK	GALAXY-1
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2) Ogólne ryzyko błędu</b>	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Korea Płd, Stany Zjednoczone, Węgry, Włochy)	Wieloośrodkowe, 134 ośrodków w 31 krajach (m.in. Chile, Francja, Hiszpania, Japonia, Korea Południowa, Niemcy, Polska, Węgry, Włochy, Stany Zjednoczone)	Wieloośrodkowe (Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Czechy, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Rosja, Rumunia, Serbia, Stany Zjednoczone),
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, DOR)</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS,</li> <li>• PFS,</li> <li>• ORR,</li> <li>• DOR,</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• PFS, OS u pacjentów z gruczolakorakiem,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Sponsor badania</b>	GlaxoSmithKline	F Hoffmann La Roche, Genentech Inc.	Synta Pharmaceuticals Corporation

a) Przewaga raka płaskonabłonkowego.

b) Średnia (SD).

c) ECOG  $\geq 2$ .d) W raporcie z [clinicaltrials.gov NCT01362296](https://clinicaltrials.gov/NCT01362296) o maksymalnym czasie obserwacji wynoszącym 22 miesiące.

## B.4. Badanie dla nintedanibu skojarzonego z docetakselem (LUME-Lung1)

LUME-Lung1			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu skojarzonego z docetakselem z monoterapię docetakselem u pacjentów z zaawansowanym NDRP Badanie zostało zakończone.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Potwierdzony histologicznie i cytologicznie nawracający NDRP (stadium IIIB–IV, o dowolnej histologii); 3) Stosowanie 1 wcześniejszej linii leczenia chemioterapeutycznego (włączano także pacjentów, którzy stosowali dodatkowo linie leczenia (neo)adiuwantowego; 4) ECOG 0–1; 5) co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa oceniona wg kryteriów RECIST w wersji 1.0;			
Kryteria wykluczenia			
1) Obecność aktywnych przerzutów do mózgu (definiowanych jako przerzuty objawowe lub wymagające leczenia lub jako przerzuty stabilne od <4 tygodni przed włączeniem do badania lub nieleczone wcześniej właściwą radioterapią); 2) Wcześniejsze stosowanie DOC lub leczenia inh bitorów VEGFR (z wyjątkiem bewacyzumabu)			
POPULACJA			
POPULACJA	NIN + DOC	DOC	
<b>Liczebność grup</b>	655	659	
<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	60 (53–67) <sup>a</sup>	60 (54–66) <sup>a</sup>	
<b>Płeć żeńska (%)</b>	27%	27%	
<b>Rasa (%)</b>	<b>Biała</b>	81%	80%
	<b>Azjatycka</b>	18%	19%
	<b>Czarna</b>	<1%	<1%
	<b>Inna</b>	<1%	<1%
<b>Palenie tytoniu (%)</b>	<b>Obecnie</b>	75%	76%

<b>LUME-Lung1</b>			
	<b>W przeszłości</b>		
	<b>Nigdy</b>	25%	24%
	<b>Brak danych</b>	0%	0%
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>	29%	29%
	<b>1</b>	71%	71%
	<b>Odsetek pacjentów z mKRAS</b>	0%	0%
	<b>Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C</b>	0%	0%
<b>Przerzuty do mózgu (%)</b>	<b>TAK</b>	6%	6%
	<b>NIE</b>	94%	94%
<b>Typ histologiczny nowotworu (%)</b>	<b>Płaskonabłonkowy</b>	42%	42%
	<b>Gruzołowy</b>	49%	51%
	<b>Wielkokomórkowy</b>	4%	2%
	<b>Kombinacja różnych typów</b>	1%	1%
	<b>Inne</b>	4%	4%
<b>Choroba przerzutowa (%)</b>	<b>TAK</b>	61%	62%
	<b>NIE</b>	38% <sup>b</sup>	38%
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)</b>	<b>1</b>	100%	100%
	<b>2</b>	0%	0%
	<b>3</b>	0%	0%
<b>Typ wcześniejszego leczenia (%)</b>	<b>Chemioterapia</b>	100%	100%
	<b>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny</b>	97%	98%
	<b>Inhibitory punktów kontrolnych</b>	bd	bd
	<b>Anty-PD-1 lub anty PD-L1</b>	0%	bd
	<b>Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i anty-PD-1 lub anty-PD-L1</b>	bd	bd
	<b>Antyangiogenne przeciwciała monoklonalne</b>	4% <sup>c</sup>	4% <sup>c</sup>
	<b>Celowane leki małocząsteczkowe</b>	bd	bd
	<b>Inne</b>	bd	bd
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Schemat leczenia</b>		<b>NIN + DOC vs DOC</b>	

<b>LUME-Lung1</b>			
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię 1: NIN doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie w 2–21 . dniu cyklu oraz DOC stosowany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. Dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> <li>• Ramię 2: Placebo odpowiadające dawkowaniu nintedanibu oraz DOC stosowany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> </ul>		
<b>Okres leczenia</b>	<p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności</p> <p>Mediana (IQR) czasu trwania leczenia:  Ramię NIN + DOC: 3,4 mies. (1,4–6,2)  Ramię DOC: 2,8 mies. (1,4–5,4)</p>		
<b>Mediana okresu obserwacji</b>	<p>Mediana okresu obserwacji (IQR):  Pierwsza analiza (PFS): 7,1 (3,8–11)  Analiza końcowa (OS): 31,7 mies. (8–36,1)</p>		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	II A		
<b>I-rzędowy punkt końcowy</b>	Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję		
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja blokowa 1:1, ze stratyfikacją ze względu na status ECOG (0 vs 1), wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu (tak vs nie), histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) i obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe (listy randomizacyjne przygotowane przez niezależny podmiot – Trial Support Group), który stosował zwalidowany system randomizacji)		
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze), wszystkie osoby zaangażowane bezpośrednio w realizację badania i analizę wyników były zaślepienie do momentu otwarcia bazy danych		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: analiza ITT Bezpieczeństwo: analiza mITT (uwzględniono każdego pacjenta, który otrzymał leczenie)		
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>NIN + DOC</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/655 (&lt;1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem: 646/652 (99%), 404/652 (62%) z powodu progresji choroby, 64/652 (10%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 84/652 (13%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/652 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/652 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 60/652 (9%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 20/652 (3%) z innych powodów</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>DOC</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/659 (&lt;1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem: 650/655 (99%), 435/655 (66%) z powodu progresji choroby, 70/655 (11%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 73/655 (11%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/655 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/655 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 42/652 (6%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 16/655 (2%) z innych powodów</p> </td> </tr> </table>	<p>NIN + DOC</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/655 (&lt;1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem: 646/652 (99%), 404/652 (62%) z powodu progresji choroby, 64/652 (10%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 84/652 (13%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/652 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/652 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 60/652 (9%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 20/652 (3%) z innych powodów</p>	<p>DOC</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/659 (&lt;1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem: 650/655 (99%), 435/655 (66%) z powodu progresji choroby, 70/655 (11%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 73/655 (11%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/655 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/655 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 42/652 (6%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 16/655 (2%) z innych powodów</p>
<p>NIN + DOC</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/655 (&lt;1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem: 646/652 (99%), 404/652 (62%) z powodu progresji choroby, 64/652 (10%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 84/652 (13%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/652 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/652 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 60/652 (9%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 20/652 (3%) z innych powodów</p>	<p>DOC</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/659 (&lt;1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia ogółem: 650/655 (99%), 435/655 (66%) z powodu progresji choroby, 70/655 (11%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 73/655 (11%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/655 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/655 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 42/652 (6%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 16/655 (2%) z innych powodów</p>		
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK		

<b>LUME-Lung1</b>		
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję</li> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• jakość życia</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie i progresja choroby określana na podstawie kryteriów RECIST 1.0</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane za pomocą kryteriów NCI CTCAE w wersji 3.0</li> </ul>	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji
	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji
	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych
	Niskie	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego
	Niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku
	Niskie	Ogólne ryzyko błędu
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (211 ośrodków w 27 państwach, w tym 23 państwach europejskich oraz w Chinach, Korei Południowej, Indiach i Afryce Południowej)	
<b>Sponsor badania</b>	Boehringer Ingelheim	

a) Mediana (IQR).

b) W przypadku 3 pacjentów nie było danych dotyczących stadium choroby.

c) Bewacyzumab w I linii leczenia.

## Aneks C. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 88.  
Ocena wiarygodności badania CodeBreak100 (skala NICE)

Pytanie	Punkty
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

Tabela 89.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SELECT-1 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	SELECT-1
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	Selumetynib + DOC
Komparator:	DOC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,93 [0,77; 1,12]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na stosowanie status ECOG (0 vs 1) i histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa alokacja do grup za pomocą IWRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze)	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz pozostawał zaślepiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</b>	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
<b>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?</b>	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
<b>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</b>	Brak selekcji wyników	N
<b>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</b>	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
<b>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</b>		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 90.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Blumeschein 2015 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	Blumeschein 2015	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	Trametynib + DOC	Komparator: DOC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS)	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 1,14 [0,75; 1,75]	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 2:1, ze stratyfikacją ze względu na status KRAS vs NRAS/BRAF oraz ze względu na płeć.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji o metodzie randomizacji	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT oraz mITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wynik była prawdopodobnie świadoma którą interwencję otrzymuje pacjent	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	Brak selekcji wyników	N
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 91.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GALAXY-1 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	Ramalingam 2015	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	Ganetespib + DOC	Komparator: DOC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>		
	1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS)	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
	HR [95%CI] = 0,82 [0,65; 1,03]	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na status ECOG (0 vs 1), poziom LDH (prawidłowy vs podwyższony), palenie tytoniu (obecnie vs w przeszłości vs nigdy) oraz czas od diagnozy NDRP (≤6 mies. vs >6 mies.) ( oraz ze względu na płeć. Brak informacji o metodzie randomizacji	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT oraz mITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wynik była prawdopodobnie świadoma którą interwencję otrzymuje pacjent	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	Brak selekcji wyników	N
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 92.

## Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OAK na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	Rittmeyer 2017	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	atezolizumab	Komparator: DOC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>		1 <sup>o</sup> punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		HR [95%CI] = 0,74 [0,58; 0,93]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ekspresję PD-L1 (poziom 0 vs 1 vs 2 vs 3), liczbę wcześniejszych linii chemioterapii (I vs II) i histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa alokacja do grup za pomocą IWRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Prawdopodobnie osoba oceniająca wynik była niezaślepią	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	Brak selekcji wyników	N
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 93.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LUME-Lung1 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	LUME-Lung1	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	NIN + DOC	Komparator: DOC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>		
	1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
	HR [95%CI] = 0,79 [0,68; 0,92]	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	randomizacja blokowa 1:1, ze stratyfikacją ze względu na status ECOG (0 vs 1), wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu (tak vs nie), histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) i obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze)	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz pozostawał zaślepiony	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	Brak selekcji wyników	N
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

# Aneks D. Pozostałe wyniki badania CodeBreak100

## D.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 94.  
Ekspozycja na leczenie SOT w badaniu CodeBreak100 (faza II)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Kontynuowanie leczenia	15,3 mies.	23/126 (18%)
Otrzymywanie leczenia $\geq 3$ mies.	15,3 mies.	88/126 (70%)
Otrzymywanie leczenia $\geq 6$ mies.	15,3 mies.	60/126 (48%)
Otrzymywanie leczenia $\geq 9$ mies.	15,3 mies.	41/126 (33%)
Redukcja dawki	15,3 mies.	26/126 (21%)

Tabela 95.  
Czas trwania leczenia SOT w badaniu CodeBreak100 (faza II)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (zakres)
Czas trwania leczenia	15,3 mies.	126	5,5 mies. (0,2–17,8)

## D.2. Wyniki I fazy badania CodeBreak100

Tabela 96.  
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych SOT w ramach badania CodeBreak100 (faza I)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	bd	12/34 (35%)
Wskaźnik kontroli choroby	bd	31/34 (91%)

Dane pochodzą z publikacji Hong 2020.

### D.3. Zdarzenia niepożądane

Tabela 97.

Zdarzenie niepożądane (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) niezależnie od stopnia u pacjentów leczonych SOT w badaniu CodeBreak100 (faza II)

Punkt końcowy	n/N (%)
Biegunka	64/126 (51%)
Nudności	39/126 (31%)
Zmęczenie	32/126 (25%)
Ból stawów	27/126 (21%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	27/126 (21%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	26/126 (21%)
Zaparcie	24/126 (19%)
Duszność	24/126 (19%)
Wymioty	23/126 (18%)
Ból pleców	21/126 (17%)
Kaszel	19/126 (15%)
Niedokrwistość	18/126 (14%)
Obrzęk obwodowy	18/126 (14%)
Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	17/126 (14%)
Zmniejszony apetyt	16/126 (13%)
Wysięk opłucnowy	13/126 (10%)
Zapalenie płuc	13/126 (10%)
Produktywny (mokry) kaszel	13/126 (10%)

Mediana okresu obserwacji: 15,3 mies. Przedstawiono zdarzenia występujące u >10% pacjentów.

## Aneks E. Pozostałe wyniki badań dla komparatorów

### E.1.1. Ekspozycja na leczenie

**Tabela 98.**  
Czas trwania leczenia DOC w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (zakres)
Blumenschein 2015	3,7 mies.	43	2,5 mies. (0,75–7,5) <sup>a</sup>
GALAXY-1	bd	188	bd
SELECT-1	bd	256	2,8 mies. (0,16–28,3) <sup>b</sup>
OAK	21 mies.	425	2,1 mies. (0–23)

a) W publikacji podano 10 tygodni, w tabeli powyżej przeliczono tygodnie na miesiące przy założeniu, że 1 miesiąc to 4 tygodnie.

b) W publikacji podano 85 dni, w tabeli powyżej przeliczono dni na miesiące przy założeniu, że 1 miesiąc to 30 dni.

**Tabela 99.**  
Czas trwania leczenia NIN + DOC w badaniu LUME-Lung1

Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (IQR)
31,7 mies.	655	3,4 mies. (1,4–6,2)

**Tabela 100.**  
Liczba cykli terapii DOC w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (zakres)
Blumenschein 2015	3,7 mies.	43	bd
GALAXY-1	bd	188	4 (bd)
SELECT-1	bd	256	4 (1–25)
OAK	21 mies.	425	bd

**Tabela 101.**  
Liczby cykli leczenia NIN + DOC w badaniu LUME-Lung1

Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (zakres)
31,7 mies.	655	4 (bd)



# Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań

## F.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/> I <sup>o</sup> punkt końcowy: <input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
<input type="text"/>	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyn ku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		

### 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		

**OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:**

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## F.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 102.  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	<b>/8</b>

## F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 103.

Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne na podstawie [71]

<b>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1</b>			
Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym ( <i>orphan disease</i> ) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej ( <i>high unmet need</i> ), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR			
<b>Nazwa badania:</b>			
<b>Lek badany:</b>		<b>Wskazanie:</b>	
<b>Pierwszy autor:</b>		<b>Rok:</b>	<b>Czasopismo:</b>
<b>Imię oceniającego:</b>			<b>Zaznacz X, jeśli dotyczy</b>
<b>GRADE 3</b>			
PFS ≥6 mies.			
ORR (PR+CR) ≥60%			
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.			
<b>GRADE 2</b>			
PFS ≥3 i <6 mies.			
ORR (PR+CR) ≥40% i <60%			
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies. i <9 mies.			
<b>GRADE 1</b>			
PFS 2 – <3 mies.			
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.			
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.			
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)</b>			
<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4</b>			
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*?			
<b>Dodatkowe punkty:</b>			
1. Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*			
2. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia			
3. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności			
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej</b>			
<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.