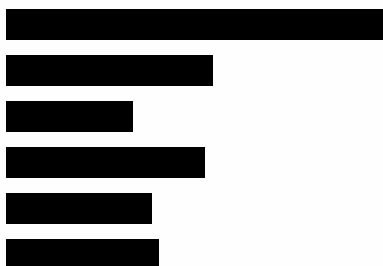


## UZUPEŁNIENIE RAPORTU HTA



# SOTORASIB (LUMYKRAS®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI KRAS p.G12C – BADANIE CODEBREAK 200

Wersja 1.0



## **HTA Consulting**

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

Projekt zakończono: 10 marca 2023 roku

[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

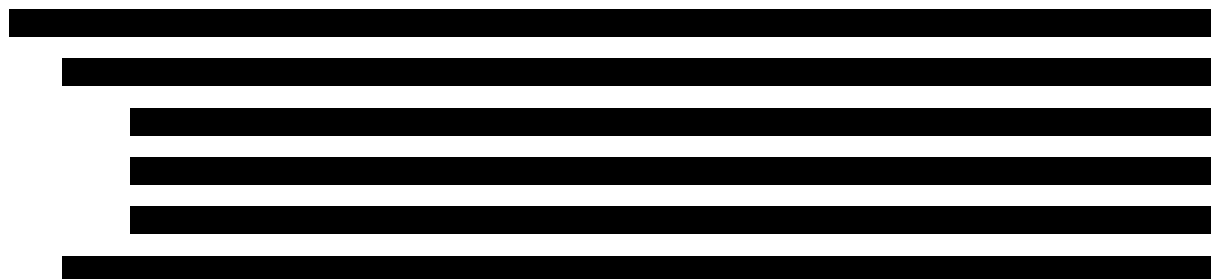
Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE</b> .....	<b>11</b>
<b>2. ANALIZA KLINICZNA</b> .....	<b>12</b>
2.1. Cel i metodyka.....	12
2.2. Badanie CodeBreak 200 SOT vs DOC .....	13
2.3. Porównanie z DOC.....	20
2.3.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (I-rzędowy punkt końcowy) .....	20
2.3.2. Przeżycie całkowite.....	24
2.3.3. Odpowiedź na leczenie, czas do jej uzyskania i czas jej trwania .....	26
2.3.4. Bezpieczeństwo terapii .....	28
2.3.5. Jakość życia.....	34
2.4. Porównanie z NIN + DOC.....	37
2.5. Wnioski.....	42
<b>3. ANALIZA EKONOMICZNA</b> .....	<b>43</b>
3.1. Cel i metodyka.....	43
3.2. Dane źródłowe.....	44
3.2.1. Przeżycie całkowite SOT i DOC.....	44
3.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby SOT i DOC.....	47
3.2.3. Bezpieczeństwo .....	50
3.2.4. Porównanie SOT vs NIN+DOC .....	51
3.3. Koszty.....	51
3.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	53
3.5. Wyniki analizy ekonomicznej.....	55
3.5.1. Analiza podstawowa .....	55
3.5.2. Analiza probabilistyczna.....	57
3.5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	67
3.6. Wnioski.....	71
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET</b> .....	<b>72</b>
4.1. Wprowadzenie.....	72
4.2. Populacja docelowa.....	72
4.3. Scenariusz istniejący .....	73
4.4. Scenariusz nowy .....	74
4.5. Wydatki inkrementalne .....	74
4.6. Analiza wrażliwości.....	75

4.7. Wnioski.....	76
<b>5. ANALIZA RACJONALIZACYJNA.....</b>	<b>77</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>78</b>
<b>7. SPIS TABEL I WYKRESÓW .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>84</b>
A.1. Ocena wiarygodności badań .....	84
A.1.1. Ocena wiarygodności badania CodeBreak200.....	84
A.1.2. Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej .....	86
A.2. Pozostałe wyniki badania CodeBreak200.....	87
A.2.1. Ekspozycja na leczenie.....	87
<b>ANEKS B. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII SOT.....</b>	<b>88</b>



# Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DOC</b>	Docetaksel
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>(Food and Drug Administration)</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
<b>KRAS</b>	Gen z rodziny RAS <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NIN</b>	Nintedanib
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji <i>Progression-free survival</i>
<b>PMX</b>	Pemetreksed <i>Pemetrexed</i>
<b>[REDACTED]</b>	[REDACTED]
<b>SOT</b>	Sotorasib

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem opracowania jest uzupełnienie raportu HTA przeprowadzonego w lipcu 2022 roku dla sotorasibu (Lumykras®) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C o opublikowane po złożeniu wniosku refundacyjnego wyniki badania randomizowanego III fazy CodeBreak 200. W dniu 12 września 2022 roku opublikowane zostały na konferencji ESMO wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy CodeBreak 200 oceniającego efektywność sotorasibu względem docetakselu w populacji wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Na początku lutego 2023 roku opublikowano również pełnotekstową publikację do badania CodeBreak 200. Jako że przeprowadzony w lipcu 2022 roku raport HTA bazował na jedynych wcześniej dostępnych opublikowanych danych pochodzących z badania fazy I/II CodeBreak 100, przygotowano uzupełnienie raportu o nowo opublikowane dane.

## ■ Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej przedstawiono metodykę, charakterystykę, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia pacjentów z badania klinicznego CodeBreak 200.

### **Charakterystyka badania CodeBreak 200**

Badanie CodeBreak 200 stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną fazy III porównującą sotorasib (SOT) z chemioterapią docetakselem (DOC). Do badania włączono dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną mutacją KRAS p.G12C, uprzednio leczonych  $\geq 1$  linią leczenia, w tym chemioterapią opartą na związkach platyny i inhibitorami punktów kontrolnych.

Początkowo zaplanowano włączenie do badania 650 pacjentów, ale na wniosek Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*), która zwróciła uwagę na przełomowość terapii SOT i z uwagi na wykazaną w badaniu CodeBreak 100 skuteczność SOT uznała, że liczba pacjentów mających pierwotnie zostać zrandomizowana do ramienia DOC jest zbyt duża ze względów etycznych. W konsekwencji liczba pacjentów została zmniejszona do 330. Ostatecznie do badania CodeBreak 200 zostało włączonych 345 pacjentów, 171 pacjentów przydzielono w ramach randomizacji do ramienia SOT, a 174 do ramienia DOC. Charakterystyka pacjentów w obu ramionach była zbliżona. Zgodnie z zaleceniami FDA protokół badania dopuścił również *cross-over* pacjentów. W ramach badania 26% pacjentów z ramienia DOC przeszło do ramienia SOT.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Pozostałymi punktami końcowymi badania były odpowiedź na leczenie (ORR) oraz czas do jej wystąpienia (TTR) i czas jej trwania (DOR), przeżycie całkowite pacjentów (OS), a także bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów oraz parametry farmakokinetyczne. Należy zaznaczyć, że moc statystyczne badania była ukierunkowana na pierwszorzędowy punkt końcowy, a więc przeżycie wolne od progresji choroby, natomiast nie na przeżycie całkowite (OS). W przypadku przeżycia całkowitego stanowiącego drugorzędowy punkt końcowy zmniejszenie liczby pacjentów włączonych do badania jak i możliwość *cross-over* wpłynęły na brak możliwości uzyskania mocy statystycznej pozwalającej na zbadanie wpływu terapii SOT na ten punkt końcowy.

### **Wyniki analizy skuteczności**

Dane z badania CodeBreaK 200 dla najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,7 mies. (opisane w publikacji pełnotekstowej) wykazały, że leczenie SOT w porównaniu z chemioterapią DOC przyczyniło się do **istotnego statystycznie**:

- **wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby** wiążąc się z 34-procentową redukcją ryzyka progresji choroby (0,66 [0,51; 0,86]),
- ponad 2-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,12 [1,35; 3,33]; NNT = 7 [5; 16]),
- **zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby** (RR = 1,37 [1,19; 1,57]; NNT = 5 [4; 8]).

Ponadto stosowanie SOT wiązało się w porównaniu z DOC z dwukrotnie wyższym odsetkiem pacjentów bez progresji choroby po 12 mies. (24,5% vs 10,1%), dwukrotnie krótszą medianą czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (1,4 mies. vs 2,8 mies.), a także dłuższą o prawie 2 mies. medianą czasu trwania odpowiedzi na leczenie (8,6 mies. vs 6,8 mies.).

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 1,01 [0,77; 1,33], NS). Analizując wyniki dotyczące przeżycia całkowitego stanowiącego drugorzędowy punkt końcowy trzeba jednak uwzględnić brak mocy statystycznej do oceny różnic w zakresie przeżycia chorych wynikającej ze zmniejszonej na wniosek FDA liczebności pacjentów w badaniu oraz *cross-over* pacjentów z grupy DOC do SOT (26%), jak również fakt otrzymania przez kolejnych 13 pacjentów leczenia anty KRAS G12c w kolejnych liniach leczenia po zakończeniu udziału w badaniu.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Leczenie SOT w porównaniu z chemioterapią DOC wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem** (RR = 0,47 [0,28; 0,80]), **zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem** (RR = 0,82 [0,73; 0,92]), **zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki** (RR = 0,58 [0,37; 0,90]). W przypadku zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$ . stosowanie SOT w porównaniu z DOC wiązało się ze znamionym statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zmęczenia, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. Stosowanie SOT w porównaniu z DOC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ . (RR = 1,19 [1,01; 1,40]), i zdarzeń uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 2,33 [1,52; 3,57]). Analiza zdarzeń uznanych za związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$ . wykazała, że stosowanie SOT w porównaniu z DOC wiąże się ze znamionym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia biegunki, wzrostu stężenia aminotransferaz (alaninowej i asparaginianowej) oraz wzrostu stężenia fosfatazy alkalicznej.

### **Jakość życia pacjentów**

Jakość życia pacjentów w badaniu CodeBreaK 200 analizowano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i jego modułu przeznaczonego dla chorych na raka płuca – EORTC QLQ-LC-13. Wykazano, że terapia SOT w porównaniu do DOC przyczynia się do **istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia globalnej jakości życia** (HR = 0,69 [0,53; 0,91]), **funkcjonowania fizycznego** (HR = 0,69 [0,52; 0,92]) oraz **objawów klinicznych nowotworu takich jak duszność** (HR = 0,63 [0,48; 0,83]) i kaszel (HR = 0,55 [0,38; 0,80]).

Analiza zmiany wyników kwestionariuszy oceny jakości życia wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów w ramieniu SOT w porównaniu z grupą chorych otrzymujących DOC w odniesieniu do oceny globalnej jakości życia (MD = 8,07 [3,93; 12,21]), funkcjonowania fizycznego (MD =11,82 [7,25; 16,38] oraz zmniejszenia nasilenia duszności (odpowiednio MD = -12,39 [-16,68; -8,10]). Udowodniony pozytywny wpływ SOT na jakość życia pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12c jest szczególnie istotny z perspektywy zaawansowanego stadium choroby i paliatywnego charakteru prowadzonej terapii, podczas której celem co najmniej równorzędnym do poprawy wyników klinicznych jest zachowanie jak najlepszej jakości życia i sprawności pacjentów przez jak najdłuższy czas.

#### **Analiza ekonomiczna**

W ramach przeprowadzonych prac w obliczeniach uwzględniono wyniki badania CodeBreak 200 oraz zaktualizowano koszty (koszty leków, podania, monitorowania terapii, kolejnej linii leczenia aktywnego, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej). Pozostałe dane wejściowe niewymienione powyżej pozostały bez zmian w stosunku do pierwotnej analizy ekonomicznej. Obliczenia przeprowadzono przy zastosowaniu modelu matematycznego zastosowanego w pierwotnej analizie zaktualizowanego o wymienione powyżej dane.

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

### Wyniki analizy wpływu na budżet

Metodyka przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, w szczególności obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej, nie uległy zmianie względem analizy pierwotnej. W analizie wpływu na budżet zaktualizowane zostały wartości kosztów jednostkowych (analogicznie jak w analizie ekonomicznej) oraz przepływy pacjentów wynikające z efektywności analizowanych interwencji. W konsekwencji odstąpiono od szczegółowego opisu danych wejściowych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wnioski końcowe

Wyniki badania randomizowanego CodeBreak 200 potwierdzają wysoką skuteczność SOT stosowanego u dorosłych pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, które przedstawiono wcześniej w badaniu I/II fazy CodeBreak 100. W obu badaniach uzyskano zbliżone wyniki dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (około 1/3 pacjentów uzyskało ORR) oraz w zakresie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (około pół roku). Terapia SOT w porównaniu z chemioterapią DOC przyczyniła się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. W badaniu CodeBreak 200 podobnie jak w badaniu CodeBreak 100 wykazano dobry profil bezpieczeństwa SOT. Leczenie SOT w porównaniu z chemioterapią DOC miało także pozytywny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, która jest ważnym punktem końcowym wynikającym z paliatywnego charakteru terapii pacjentów z leczonym uprzednio, rozsiałym rakiem płuca. Należy zauważyć, że w przypadku nieuleczalnego w pełni nowotworu, uzyskiwanie poprawy w jakości życia jest równie ważne jak poprawa w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością leczenia.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie sotorasibu w populacji docelowej daje możliwość wydłużenia przeżycia oraz przeżycia skorygowanego jakością o około [REDACTED] w porównaniu z DOC i PMX oraz o około [REDACTED] w porównaniu z NIN + DOC. [REDACTED]

Sotorasib jako pierwszy lek zarejestrowany przez EMA i FDA w terapii dorosłych pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, stanowi opcję terapeutyczną pozwalającą na znaczną poprawę rokowania u pacjentów z NDRP i stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, dla których nie jest dostępna obecnie żadna inna terapia ukierunkowana molekularnie, a jedyną dostępną opcją terapeutyczną pozostaje niespecyficzna i wysoce toksyczna chemioterapia, której skuteczność jest ograniczona, a co równie istotne z perspektywy pacjentów jej działania niepożądane (tj. np. polineuropatia) wpływają na ich jakość życia i zdolność do samodzielnego funkcjonowania również długo po zakończeniu chemioterapii.

# 1. Wprowadzenie

Celem opracowania było uzupełnienie o najnowsze dane kliniczne raportu HTA przygotowanego w lipcu 2022 roku dla produktu leczniczego sotorasib (Lumykras®) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C jako elementu wniosku o jego refundację w Polsce.

W dniu 12 września 2022 roku na corocznym kongresie ESMO opublikowane zostały wyniki **randomizowanego badania klinicznego III fazy CodeBreaK 200** oceniającego efektywność sotorasibu względem docetakselu w populacji wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Jako że zakończony w lipcu 2022 roku raport HTA opierał się na jedynych wcześniej dostępnych opublikowanych danych – głównym źródłem danych dotyczących efektywności sotorasibu było badanie I/II fazy CodeBreaK 100 – przeprowadzono uzupełnienie raportu w oparciu o nowo opublikowane dane kliniczne, celem przedstawienia jak najpełniejszego zakresu dostępnych dowodów naukowych świadczących o wartości klinicznej sotorasibu, z uwzględnieniem porównania z docetakselem.

Co warto podkreślić, terapia sotorasibem została ujęta w najnowszych zaleceniach praktyki klinicznej ESMO, jak opcja rekomendowana dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C będących po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia [1]. Brak ujęcia zaleceń dotyczących SOT w pozostałych dokumentach zawierających wytyczne praktyki leczenia NDRP może być spowodowany brakiem aktualizacji tych dokumentów po dacie rejestracji omawianej interwencji.

O wysokiej wartości klinicznej SOT świadczy fakt, że został on wymieniony na liście 10 priorytetów refundacyjnych w 2023 roku, która jest opracowywana na podstawie wyników głosowania członków zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [2].

## 2. Analiza kliniczna

### 2.1. Cel i metodyka

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sotorasibu (Lumykras®, SOT) 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.

Pierwotna [3] analiza kliniczna objęła wyniki badania jednoramiennego I/II fazy CodeBreaK 100 dla SOT. [REDACTED]

[REDACTED] w oparciu o dane pochodzące z badań randomizowanych CodeBreaK 100 oraz SELECT-1. Natomiast porównanie SOT z dodatkowym komparatorem (NIN + DOC) mogło mieć charakter wyłącznie jakościowy – do zestawienia wyników dla ww. terapii włączono badania CodeBreaK100 oraz badanie LUME-Lung1.

W ramach przeprowadzonych w niniejszym opracowaniu klinicznym prac zidentyfikowano publikację pełnotekstową oraz doniesienia konferencyjne raportujące wyniki badania randomizowanego III fazy CodeBreaK 200 dla porównania bezpośredniego SOT vs DOC [4–10].

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę wiarygodności badania randomizowanego CodeBreaK 200 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*. 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.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania),
- sponsora i lokalizacji prowadzonego badania.

Następnie przeprowadzono analizę wyników badania CodeBreak 200 dla porównania SOT vs DOC obejmującą ich ekstrakcję wraz z analizą statystyczną:

- wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH); parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie;
- wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio);
- wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD / 95%CI) oraz różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*);
- przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

W ramach niniejszego opracowania przeanalizowano także możliwość przeprowadzenia porównań SOT z NIN + DOC w oparciu o badanie CodeBreak 200 i LumeLung-1 (analiza homogeniczności).

Do opracowania włączono także opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych dane odnośnie do **efektywności rzeczywistej sotorasibu**, potwierdzające jego skuteczność w praktyce klinicznej (Aneks B).

## 2.2. Badanie CodeBreak 200 SOT vs DOC

Badanie CodeBreak 200 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną otwartą próbę kliniczną III fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SOT w porównaniu z DOC u uprzednio leczonych pacjentów z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym przerzutowym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C (Tabela 2) [4–10].

W momencie przygotowywania niniejszej analizy dostępna była pełnotekstowa publikacja do badania CodeBreak200 de Langen 2023 [10]. Zidentyfikowano także 4 doniesienia konferencyjne dotyczące

badania CodeBreaK 200 oraz 2 raporty ze strony [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) i [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) [4–9]. Badanie pozostaje w toku, a dostępne wyniki pochodzą z okresu obserwacji dla którego mediana wynosiła 17,7 mies.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na:

- liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 vs >2),
- rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka),
- przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w wywiadzie (tak vs nie) [10].

Do badania włączano pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną mutacją KRAS p.G12C, uprzednio leczonych  $\geq 1$  linią leczenia, w tym chemioterapią opartą na związkach platyny i inhibitorami punktów kontrolnych. Terapie te mogły być zastosowane jednocześnie lub sekwencyjnie. W ramach badania zaplanowano włączenie 650 chorych, jednak na skutek zalecenia FDA, która uznała, że ze względu na przełomowość terapii sotorasibem i wykazaną wcześniej skuteczność, włączenie większej liczby pacjentów do ramienia kontrolnego, w którym stosowano docetaksel, o ograniczonej skuteczności w leczeniu NDRP z mutacją KRAS G12c, byłoby nieetyczne, liczba ta została zmniejszona do 330. Ostatecznie kryterium włączenia do badania CodeBreaK 200 spełniło 345 pacjentów, spośród których 171 przydzielono do ramienia SOT, a 174 do ramienia DOC [10].

Charakterystyka pacjentów w obu grupach była zbliżona. Mediana wieku w obu ramionach badania wynosiła 64 lata. Wśród chorych otrzymujących SOT nieznacznie niższy odsetek w porównaniu z ramieniem DOC stanowiły kobiety (36% vs 45%). Odsetek pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$  był wyższy w grupie SOT niż w grupie kontrolnej (35% vs 23%). Około 45% pacjentów było leczonych w badaniu w ramach linii 2., prawie 39% w ramach linii 3., a pozostałe 16% w liniach 4. i dalszych<sup>1</sup> [4–10].

Leczenie stosowano w cyklach trwających 21 dni do momentu wystąpienia progresji, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji lub zgonu. SOT podawano doustnie raz dziennie w dawce 960 mg, natomiast DOC podawany był dożylnie co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> [10].

W wyniku otrzymania wspomnianego powyżej zalecenia od FDA, w badaniu dopuszczono *cross-over* pacjentów pomiędzy ramionami badania (choć pierwotnie nie był on planowany dla tego badania), w związku z którym 26% chorych z ramienia DOC przeszło do ramienia SOT [6, 7, 10]. Leczenie inhibitorem KRAS G12C (w tym SOT) po wystąpieniu progresji choroby w badaniu otrzymało natomiast 4% z grupy badanej i 34% chorych z grupy kontrolnej [10]. Stosowanie kolejnych linii terapii (w tym celowanych na KRAS G12C) po progresji leczenia stosowanego w ramach badania klinicznego

---

<sup>1</sup> Jest element różnicujący populacje badania CodeBreaK 200 i CodeBreaK 100 ujętego w pierwotnej analizie klinicznej. W badaniu CodeBreaK 100 pacjenci byli leczeni w liniach 2. (43%), 3. (35%) oraz maksymalnie 4. (22%), podczas gdy chorzy z badania CodeBreaK 200 mogli być leczeni w dalszych liniach terapii, co może wpływać na uzyskiwane przez nich wyniki leczenia.

niewątpliwie wpływa na wyniki uzyskiwane w dłuższej perspektywie czasowej – tj. w szczególności na przeżycie całkowite pacjentów.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Pozostałymi punktami końcowymi były odpowiedź na leczenie (ORR) oraz czas do jej wystąpienia (TTR) i czas jej trwania (DOR), przeżycie całkowite pacjentów (OS), a także bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów oraz parametry farmakokinetyczne [5, 9]. Należy podkreślić, że ze względu na wynikające z polecenia FDA zmniejszenie liczby włączonych pacjentów do badania oraz dopuszczenie opcji cross-over, jak również przyjęcie przez kolejnych pacjentów z ramienia DOC terapii anty KRAS poza protokołem badania, nie było możliwe uzyskanie mocy statystycznej pozwalającej na zbadanie wpływu terapii na przeżycie całkowite pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w badaniu CodeBreak 200 oceniono jako niskie (Tabela 1). Szczegółową ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (A.1.1) [4–10].

**Tabela 1.**  
**Skrócona ocena wiarygodności badania CodeBreak 200 wg skali Cochrane (RoB2)**

Domena	CodeBreak 200
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Podsumowanie	Niskie

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badania CodeBreak 200 [4–10]**

CodeBreak 200
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, otwartej próby z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sotorasibu w porównaniu z docetakselem w terapii uprzednio leczonych pacjentów z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym przerzutowym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies., data <i>cut-off</i> : 2 sierpnia 2022 roku
Kryteria włączenia
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Udokumentowany histologicznie lub cytologicznie lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP z obecną mutacją KRAS p.G12C (obecność potwierdzona centralnie); 3) Stan sprawności wg ECOG $\leq 1$ ; 4) Progresa po co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia, w tym chemioterapia oparta na związkach platyny i inhb bitorach punktów kontrolnych (terapię mogły być stosowane jednocześnie lub sekwencyjnie) <sup>a</sup> ; 5) Obecność mierzalnej choroby wg kryteriów RECIST w wersji 1.1; 6) Prawidłowe parametry hematologiczne, a także prawidłowe parametry laboratoryjne związane z funkcjonowaniem nerek i wątroby; 7) Oczekiwana długość życia wynosząca w opinii badacza ponad 3 miesiące; 8) Zdolność do przyjmowania leków doustnych i chęć rejestracji codziennego przestrzegania zaleceń badanego leku; 9) Zgoda na udział w badaniu

## CodeBreak 200

## Kryteria wykluczenia

- 1) Aktywne 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) Poważne choroby sercowo-naczyniowe ( $\geq$ II klasy wg NYHA; zawał mięśnia sercowego występujący w ciągu 6 miesięcy od 1. dnia badania, niestabilna arytmia lub dławica piersiowa); 3) Choroba przewodu pokarmowego powodująca niemożność przyjmowania doustnego leku; 4) Wcześniejsza terapia DOC, SOT lub innym inhibitorem KRAS p.G12C; 5) Nowotwory o mieszanej histologii DRP i NDRP; 6) Zidentyfikowana mutacja inna niż KRAS p.G12C, dla której istnieje dostępna terapia (w tym EGFR, ALK itp.); 7) Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych; 8) Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze; 9) Pozytywne wyniki testów związane z zakażeniami wirusowym zapaleniem wątroby lub HIV; 10) Nowotwór inny niż NDRP w ciągu 3 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych o nieistotnym ryzyku przerzutów lub zgonu leczonych z oczekiwanym efektem wyleczenia; 11) Poważna operacja w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii w badaniu; 12) Poważne zakażenia w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; 13) Doustna lub dożylna antybiotykoterapia w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 14) Neuropatia obwodowa stopnia  $\geq 2$ . wg CTCAE; 15) Terapia przeciwnowotworowa w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem terapii w badaniu; 16) Terapeutyczna lub paliatywna radioterapia w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii w badaniu; 17) nierozwiązana toksyczność wynikająca z poprzedniej terapii przeciwnowotworowej; 18) Znana poważna nadwrażliwość na DOC, inne leki zawierające polisorbitat 80 lub jakikolwiek składnik leku

POPULACJA		SOT	DOC
Liczebność grup		171	174
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (32–88)	64 (35–87)
Płeć żeńska (%)		36%	45%
Rasa (%)	Azjatycka	12%	13%
	Inna niż azjatycka	87%	87%
Region geograficzny (%)	Ameryka Północna	12%	13%
	Europa	74%	72%
	Inny <sup>b</sup>	15%	15%
Palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (%)		97%	95%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	34%
	1	65%	66%
Przerzuty do OUN (%)	TAK	34%	34%
	NIE	66%	66%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	<1%	4%
	Niepłaskonabłonkowy	99%	95%
	Inny	<1%	1%
Choroba przerzutowa	TAK	5%	5%
	NIE	95%	95%
Przerzuty do wątroby (%)	TAK	18%	20%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	<1%	33%	32%
	$\geq 1$ i <50%	27%	40%
	$\geq 50\%$	35%	23%
Liczba wcześniejszych linii leczenia z powodu zaawansowanej choroby (%)	1	45%	45%
	2	38%	40%
	>2	17%	16%



CodeBreak 200			
Typ wcześniejszego leczenia (%)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i immunoterapia	98%	98%
	P-wsk do ww., otrzymane inne leczenie <sup>c</sup>	2%	2%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	SOT	DOC	
Dawkowanie	960 mg podawany doustnie 1 raz dziennie	75 mg/m <sup>2</sup> podawany dożylnie co 3 tyg.	
Okres leczenia	Leczenie stosowano w cyklach trwających 21 dni do momentu wystąpienia progresji, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji lub zgonu. SOT: mediana okresu leczenia (zakres): 20 tyg. (0,4–101) DOC: mediana okresu leczenia (zakres): 12 tyg. (3–101)		
Okres obserwacji	Mediana: 17,7 mies.		
Cross-over	Dozwolony: 46/174 (26%) pacjentów przeszło z ramienia DOC do ramienia SOT zgodnie ze zmienionym protokołem.		
Dalsze leczenie (po progresji)	Jakiegokolwiek leczenie, w tym cross-over	36%	42%
	Inhibitor KRAS <sup>G12C</sup> w tym cross-over	4%	34%
	Chemioterapia	21%	12%
	Immunoterapia	9%	6%
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A		
Kierunek badania	Prospektywny		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I-rzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji		
Randomizacja	TAK, w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 vs >2), rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka), przerzuty do OUN w wywiadzie (tak vs nie)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe (system interaktywnych odpowiedzi (IRT; ang. <i>interactive response system</i> ))		
Zaślepienie	Brak		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)		

CodeBreak 200		
	SOT	DOC
	Nieotrzymanie terapii: 2/171 (1%)	Nieotrzymanie terapii: 23/174 (13%)
	Zaprzestanie terapii ogółem: 147/171 (86%)	Zaprzestanie terapii ogółem: 143/174 (82%)
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby: 103/171 (60%)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane: 29/171 (17%)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 6/171 (4%)</li> <li>• Zgon: 4/171 (2%)</li> <li>• Decyzja sponsora: 1/171 (1%)</li> <li>• Alternatywna terapia: 1/171 (1%)</li> <li>• Inna: 3/171 (2%)</li> </ul>	Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby: 95/174 (55%)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane: 25/174 (14%)</li> <li>• Decyzja pacjenta: 10/174 (6%)</li> <li>• Zgon: 6/174 (3%)</li> <li>• Inna: 7/174 (4%)</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	x	Spośród pacjentów zrandomizowanych do ramienia DOC 23 z nich (13%) zrezygnowało z udziału w badaniu i nie otrzymało żadnej dawki leku. Rezygnacja była spowodowana oczekiwaniem na otrzymanie SOT i obawami związanymi z toksycznością DOC. Pacjenci rezygnujący ze stosowania DOC charakteryzowali się gorszym rokowaniem w porównaniu ze 151 pacjentami leczonymi DOC (ECOG 1: 74% vs 65%; przerzuty do OUN: 44% vs 54%, przerzuty do wątroby: 74% vs 65%; oporność na uprzednią terapię : 44% vs 31%). Trzeba zauważyć, że analiza skuteczności badania była opracowana z uwzględnieniem populacji ITT, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	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	Pewne zastrzeżenia

<b>CodeBreak 200</b>	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS, czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu)<sup>d</sup>,</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Toksyczność terapii</li> <li>• Farmakokinetyka</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie – RECIST v1.1</li> <li>• Jakość życia – EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ C30, PRO, FACT-G</li> <li>• Toksyczność terapii – brak informacji</li> </ul>
<b>Lokalizacja badania</b>	Australia, Belgia, Brazylia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Dania, Niemcy, <b>Polska</b> , Portugalia, Rosja, Szwajcaria, Węgry, Wielka Brytania, Włochy,
<b>Sponsor badania</b>	Amgen

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

a) Terapia adiuwantowa uznawana była za linię leczenia, jeśli progresja nastąpiła w trakcie trwania tej terapii lub w ciągu 6 mies. od jej zakończenia. W przypadku lokalnie zaawansowanego lub nieresekcyjnego NDRP progresja choroby w trakcie trwania terapii lub w ciągu 6 mies. od jej zakończenia uznawana była za linię leczenia.

b) Obejmuje Azję, Australię i Amerykę Południową.

c) Brak zarówno leczenia z zastosowaniem chemioterapii opartej na pochodnych platyny jak i immunoterapii z powodu przeciwwskazań do nich.

d) Ze względu na wynikające z polecenia FDA zmniejszenie liczby włączonych pacjentów do badania oraz dopuszczenie opcji cross-over utracono moc statystyczną pozwalającą na określenie wpływu terapii na OS pacjentów.

## 2.3. Porównanie z DOC

Wyniki badania randomizowanego III fazy CodeBreak 200 potwierdzają wnioski z pierwotnej analizy klinicznej opierającej się na badaniu fazy I/II CodeBreak 100 [3]. Leczenie z zastosowaniem sotorasibu stanowi 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. Szczegółowe wyniki badania CodeBreak 200 wraz z ich omówieniem przedstawiono poniżej.

### 2.3.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (I-rzędowy punkt końcowy)

W badaniu CodeBreak 200 wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C terapia SOT przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby wiążąc się z 34-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w porównaniu z DOC. Ponadto w ramieniu SOT w porównaniu z ramieniem DOC ponad dwukrotnie wyższy był estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w 12. miesiącu wynosząc odpowiednio 25% i 10% (Tabela 3, Tabela 4, Wykres 1). W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy zdefiniowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga SOT nad DOC odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 5, Wykres 2).

Wyniki SOT odnotowane w badaniu CodeBreak 200 są spójne z obserwacjami z badania CodeBreak 100 – mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród leczonych SOT w obu badaniach wynosiła około pół roku. A podkreślić w tym miejscu należy, że pacjenci z badania randomizowanego CodeBreak200 mogli być także leczeni SOT w dalszych niż 4. linach terapii (w badaniu CodeBreak 100 była to maksymalna linia terapii SOT) co powoduje, że populacja badania randomizowanego była potencjalnie tą bardziej obciążoną i gorzej rokującą, co mogło mieć realny wpływ na obserwowane wartości PFS.

Uwagę zwraca jednak mediana PFS dla DOC odnotowana w badaniu CodeBreak 200, która jest ponad 1,5-raza dłuższa w porównaniu z medianami z RCT zakwalifikowanymi do pierwotnej analizy klinicznej (mediana PFS dla DOC 4,5 mies. (CodeBreak 200) vs 2,8–3,0 mies. (SELECT-1, Blumenschein 2015, GALAXY-1). Mediany te są znacznie krótsze, mimo że badania obejmowały pacjentów potencjalnie lepiej rokujących leczonych wyłącznie w 2. linii leczenia (badanie CodeBreak 200 objęło linie 2. i kolejne). Ważnym czynnikiem różnicującym badanie CodeBreak 200 z pozostałymi badaniami dla DOC mającym potencjalny wpływ na ww. wyniki jest wymóg wcześniejszego przebycia leczenia anty-PD-L1/PD-1. W CodeBreak 200 był to wymóg konieczny, natomiast w pozostałych badaniach albo nikt nie przeżył tego rodzaju terapii, albo prawdopodobnie był to niski odsetek chorych. Zgodnie z wnioskami z pierwotnej analizy klinicznej daty zarejestrowania przez EMA i FDA anty-PD-L1/PD-1 we wskazaniu

obejmującym pierwszą linię NDRP (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) obejmują lata 2015–2018 [11–13], natomiast wszystkie badania dla DOC (SELECT-1, Blumenschein 2015, GALAXY-1) zostały przeprowadzone w latach 2015–2017. Brak wcześniejszej 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. Niemniej jednak wydaje się, że zastosowana w 1. linii immunoterapia może być czynnikiem mający wpływ na dalszy przebieg choroby wśród chorych z rakiem płuca, rzutując też na wyniki stosowanych w dalszej ścieżce leczenia terapii, o czym należy pamiętać interpretując wyniki najnowszych badań w tym obszarze onkologii.

Należy zaznaczyć, że w badaniu CodeBreaK 200 uzyskano wyniki świadczące o wpływie SOT na przeżycie wolne od progresji choroby. Stosowanie SOT w porównaniu z DOC przyczyniło się do uzyskania istotnej statystycznie, 34-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz umożliwiło osiągnięcie ponad 2-krotnie wyższego odsetka pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby. Wyniki dotyczące progresji choroby były spójne w każdej z analizowanych podgrup populacji CodeBreaK 200. Ponadto, pomimo niedawnej rejestracji, dla SOT są już dostępne wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) uzyskana w badaniach obserwacyjnych, podobnie jak w badaniach klinicznych wynosiła minimum pół roku – 6,1 mies. w badaniu Julve 2021 dla 89 leczonych SOT [14] i 6,7 mies. w badaniu 436 (Awad 2022) dla 92 pacjentów leczonych SOT [15]), co dodatkowo potwierdza skuteczność SOT w analizowanej populacji pacjentów z rakiem płuca.

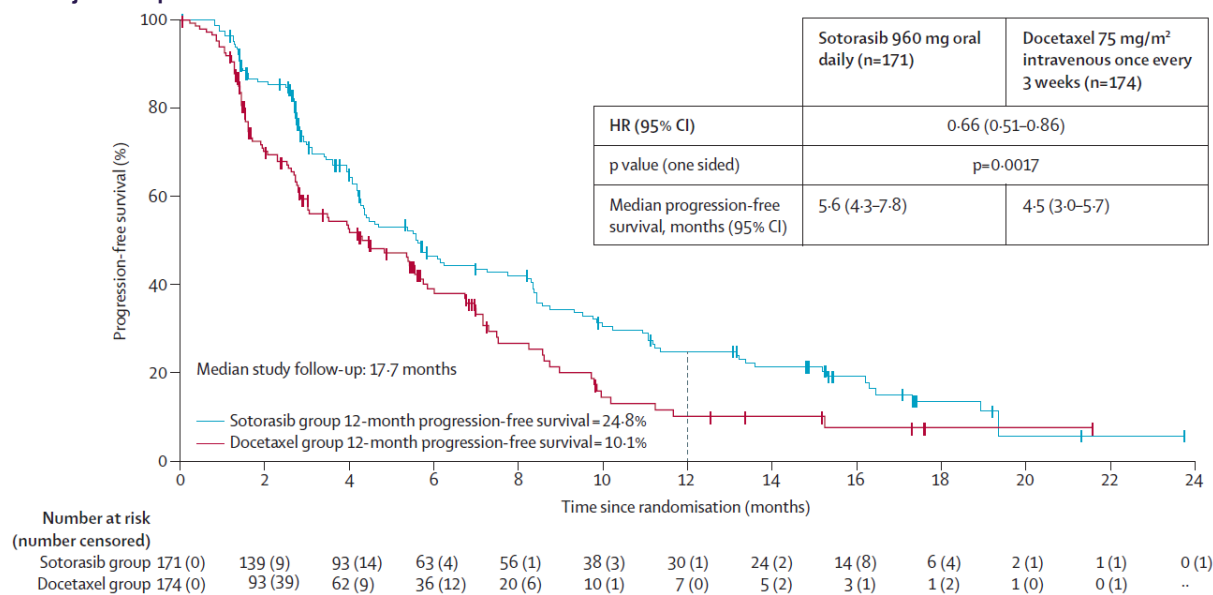
**Tabela 3.**  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>PFS</b>	171	5,6 mies. [4,3; 7,8]	174	4,5 mies. [3,0; 5,7]	<b>0,66 [0,51; 0,86]</b>	0,0017

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

**Wykres 1.**

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

**Tabela 4.**

**Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Czas od randomizacji	SOT		DOC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
3 mies.	171	72% [64; 78]	174	59% [51; 67]
6 mies.	171	46% [38; 54]	174	39% [30; 48]
12 mies.	171	25% [18; 32]	174	10% [5; 18]
18 mies.	171	14% [8; 21]	174	8% [3; 16]

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

**Tabela 5.**

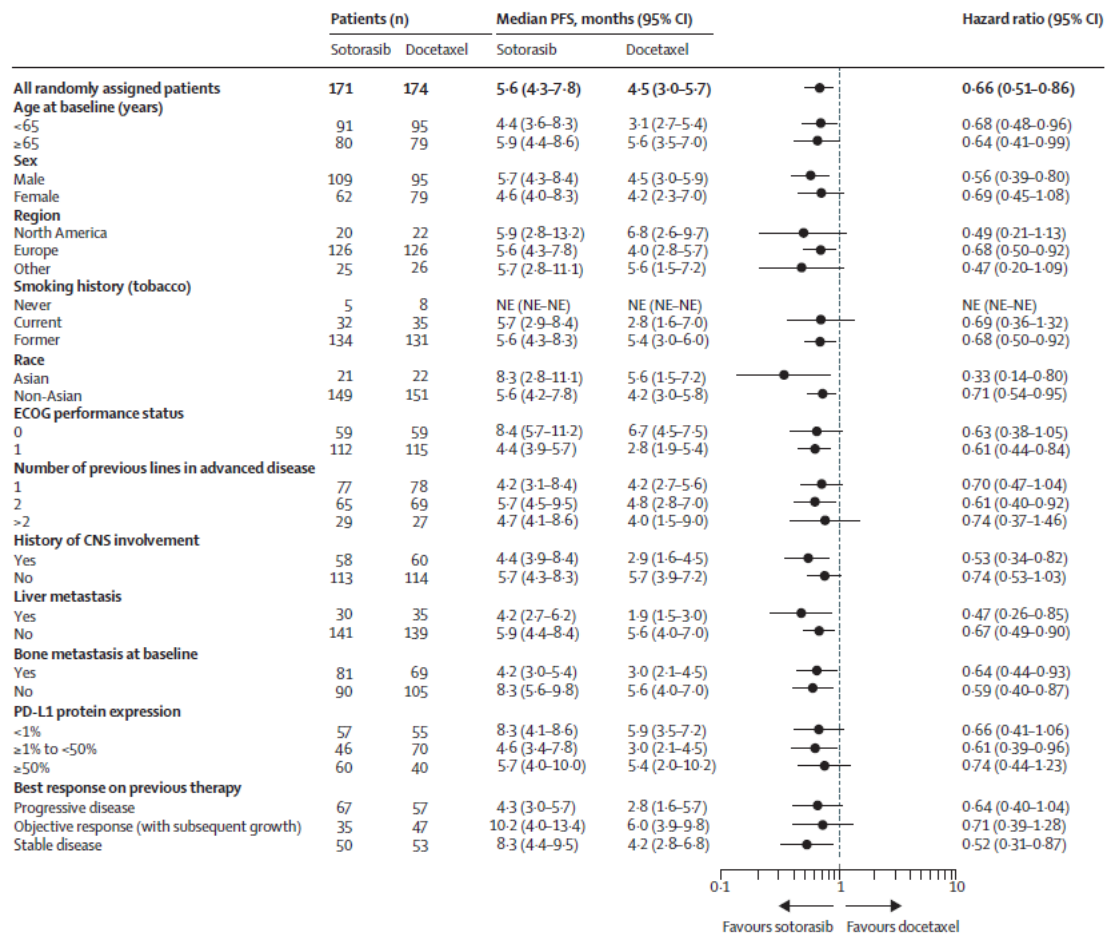
**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Podgrupa	SOT		DOC		SOT vs DOC		
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	171	5,6 mies. [4,3; 7,8]	174	4,5 mies. [3,0; 5,7]	<b>0,66 [0,51; 0,86]</b>	x	
Wiek	<65 lat	91	4,4 mies. [bd]	174	3,1 mies. [bd]	<b>0,68 [0,48; 0,96]</b>	0,831
	≥65 lat	80	5,9 mies. [bd]	79	5,6 mies. [bd]	<b>0,64 [0,41; 0,99]</b>	
Płeć	Męska	109	5,7 mies. [bd]	95	4,5 mies. [bd]	<b>0,56 [0,39; 0,80]</b>	0,475
	Żeńska	62	4,6 mies. [bd]	79	4,2 mies. [bd]	0,69 [0,45; 1,08]	
Region geograficzny	Ameryka Północna	20	5,9 mies. [bd]	22	6,8 mies. [bd]	0,49 [0,21; 1,13]	0,589
	Europa	126	5,6 mies. [bd]	126	4,0 mies. [bd]	<b>0,68 [0,50; 0,92]</b>	

Podgrupa	SOT		DOC		SOT vs DOC		Wartość p dla interakcji
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]		
Palenie tytoniu (%)	Inny <sup>a</sup>	25	5,7 mies. [bd]	26	5,6 mies. [bd]	0,47 [0,20; 1,09]	x
	Nigdy	5	NE [ NE; NE]	8	NE [ NE; NE]	NE [ NE; NE]	
	Obecnie	32	5,7 mies. [2,9; 8,4]	35	2,8 mies. [1,6; 7,0]	0,69 [0,36; 1,32]	
	W przeszłości	134	5,6 mies. [4,3; 8,3]	131	5,4 mies. [3,0; 6,0]	<b>0,68 [0,50; 0,92]</b>	
Rasa	Azjatycka	21	8,3 mies. [bd]	22	5,6 mies. [bd]	<b>0,33 [0,14; 0,80]</b>	0,158
	Inna niż azjatycka	149	5,6 mies. [bd]	151	4,2 mies. [bd]	<b>0,71 [0,54; 0,95]</b>	
Stan sprawności wg ECOG	0	59	8,4 mies. [bd]	59	6,7 mies. [bd]	0,63 [0,38; 1,05]	0,916
	1	112	4,4 mies. [bd]	115	2,8 mies. [bd]	<b>0,61 [0,44; 0,84]</b>	
Liczba wcześniejszych linii leczenia z powodu zaawansowanej choroby	1	77	4,2 mies. [bd]	78	4,2 mies. [bd]	0,70 [0,47; 1,04]	0,849
	2	65	5,7 mies. [bd]	69	4,8 mies. [bd]	<b>0,61 [0,40; 0,92]</b>	
	>2	29	4,7 mies. [bd]	27	4,0 mies. [bd]	0,74 [0,37; 1,46]	
Przerzuty do OUN	Tak	58	4,4 mies. [bd]	60	2,9 mies. [bd]	<b>0,53 [0,34; 0,82]</b>	0,316
	Nie	113	5,7 mies. [bd]	114	5,7 mies. [bd]	0,74 [0,53; 1,03]	
Przerzuty do wątroby	Tak	30	4,2 mies. [2,7; 6,2]	35	1,9 mies. [1,5; 3,0]	<b>0,47 [0,26; 0,85]</b>	0,294
	Nie	141	5,9 mies. [4,4; 8,4]	139	5,6 mies. [4,0; 7,0]	<b>0,67 [0,49; 0,90]</b>	
Przerzuty do kości (w momencie rozpoczęcia badania)	Tak	81	4,2 mies. [3,0; 5,4]	69	3,0 mies. [2,1; 4,5]	<b>0,64 [0,44; 0,93]</b>	0,767
	Nie	90	5,9 mies. [4,4; 8,4]	105	5,6 mies. [4,0; 7,0]	<b>0,59 [0,40; 0,87]</b>	
Poziom ekspresji PD-L1	<1%	57	8,3 mies. [bd]	55	5,9 mies. [bd]	0,66 [0,41; 1,06]	0,914
	≥1% i <50%	46	4,6 mies. [bd]	70	3,0 mies. [bd]	<b>0,61 [0,39; 0,96]</b>	
	≥50%	60	5,7 mies. [bd]	40	5,4 mies. [bd]	0,74 [0,44; 1,23]	
Odpowiedź na poprzednią terapię	Progresja choroby	67	4,3 mies. [3,0; 5,7]	57	2,8 mies. [1,6; 5,7]	0,64 [0,40; 1,04]	0,718
	Ogólna odpowiedź	35	10,2 mies. [4,0; 13,4]	47	6,0 mies. [3,9; 9,8]	0,71 [0,39; 1,28]	
	Stabilizacja choroby	50	8,3 mies. [4,4; 9,5]	53	4,2 mies. [2,8; 6,8]	<b>0,52 [0,31; 0,87]</b>	

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

a) Obejmując Azję, Australię i Amerykę Południową.

**Wykres 2.****Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023

**2.3.2. Przeżycie całkowite**

W badaniu CodeBreak 200 nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 6, Wykres 3). Interpretując ten wynik trzeba wziąć pod uwagę kilka czynników. Moc statystyczna badania była ukierunkowana na pierwszorzędowy punkt końcowy opisany powyżej (PFS), który został osiągnięty – SOT wykazał znamiennej statystycznie przewagę nad DOC odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji raka płuca. Co więcej, badanie zostało w znaczny sposób zmniejszone w porównaniu z jego podstawowym projektem – plan badania obejmował kwalifikację 650 chorych. W związku z zaleceniami agencji FDA, która biorąc pod uwagę przełomowość terapii SOT i wykazaną wcześniej jej skuteczność uznała, że włączenie większej liczby pacjentów do ramienia kontrolnego, w którym stosowano lek (DOC) o ograniczonej skuteczności w leczeniu NDRP z mutacją KRAS G12c, byłoby nieetyczne do badania włączono ostatecznie 345 pacjentów. Zmiana ta spowodowała, że badanie utraciło moc statystyczną do oceny różnic w zakresie przeżycia chorych. Ponadto po wystąpieniu progresji choroby 42% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło kolejną linię terapii. Zgodnie z sugestią FDA, dokonano zmiany pierwotnego protokołu i w badaniu zezwolono na *cross-over* pacjentów z grupy leczonej DOC na leczenie stosowane w grupie badanej (SOT) – w jego



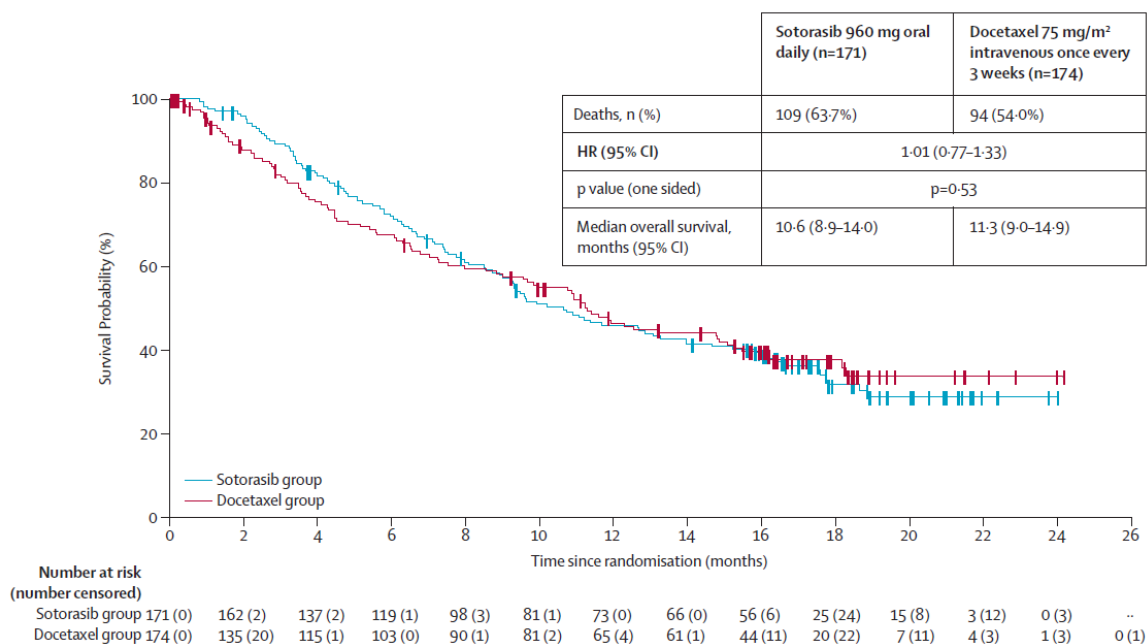
ramach 26% chorych z ramienia DOC przeszło do ramienia SOT. Ostatecznie 34% chorych z ramienia DOC rozpoczęło leczenie inhibitorem KRAS G12C (w tym i SOT) po wystąpieniu progresji choroby (Tabela 7), co przy 42% leczonych w ramach kolejnej linii oznacza, że udział inhibitorów KRAS G12C był w tej grupie bardzo wysoki (81%)<sup>2</sup>. W chorobach nowotworowych kolejne terapie stosowane po progresji choroby mają oczywiście znaczny wpływ na wyniki uzyskiwane dla punktu końcowego obejmującego wystąpienie zgonu pacjenta, który to efekt w grupie kontrolnej jest potęgowany cross-over, dla której w przypadku badania CodeBreak 200 wyniki odnośnie do przeżycia pacjentów zostały obciążone błędem przez podawanie leczenia celowanego molekularnie po progresji na DOC.

**Tabela 6.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>OS</b>	171	10,6 mies. [8,9; 14,0]	174	11,3 mies. [9,0; 14,9]	1,01 [0,77; 1,33]	0,53

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

**Wykres 3.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

<sup>2</sup> Należy zwrócić uwagę, że powyżej wymieniane odsetki pacjentów stosujących kolejne linie leczenia oraz leczonych inhibitorem KRAS G12C (42% i 34%) są liczone względem wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy kontrolnej (N = 174), natomiast uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy ostatecznie otrzymali leczenie w grupie kontrolnej (N= 151) odsetki te wynosiłyby odpowiednio 48% i 39%.

**Tabela 7.**  
**Kolejne terapie dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Rodzaj kolejnej terapii	SOT	DOC
	n/N (%)	n/N (%)
Ogółem, w tym <i>cross-over</i>	62/171 (36%) <sup>a</sup>	73/174 (42%) <sup>a</sup>
Inhibitor KRAS p.G12C, w tym <i>cross-over</i>	7/171 (4%)	59/174 (34%)
SOT w ramach <i>cross-over</i>	nd	46/174 (26%)
Chemioterapia	36/171 (21%)	21/174 (12%)
Immunoterapia	15/171 (9%)	10/174 (6%)

a) U odpowiednio 16% pacjentów z grupy SOT i 5% pacjentów z grupy DOC kontynuowano przypisane leczenie pomimo wystąpienia progresji choroby (ang. *treatment beyond progression*). Zgodnie z protokołem badania kontynuowanie terapii pomimo wystąpienia progresji było dozwolone, o ile w opinii badacza pacjent będzie odnosił korzyść z leczenia.

### 2.3.3. Odpowiedź na leczenie, czas do jej uzyskania i czas jej trwania

W badaniu CodeBreaK 200 terapia SOT w porównaniu z terapią DOC przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w grupie badanej był ponad dwukrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (28% vs 13%,  $p < 0,001$ ). Także odsetek chorych z kontrolą choroby definiowaną jako wystąpienie całkowitej/częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby był znacznie wyższy w ramieniu SOT w porównaniu z ramieniem DOC (83% vs 60%), a różnice te były znamienne statystycznie (Tabela 8). W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na linię leczenia oraz stan sprawności ECOG, co oznacza, że przewaga SOT nad DOC odnośnie do odpowiedzi na leczenie jest niezależnie od linii leczenia oraz wyjściowego stanu sprawności pacjenta (Tabela 9, Wykres 4).

Uzyskanie odpowiedzi na leczenie było szybsze wśród chorych otrzymujących terapię SOT w porównaniu z terapią DOC (1,4 mies. vs 2,8 mies.). Odpowiedzi na leczenie SOT miały też trwały charakter – mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa o prawie 2 mies. w ramieniu SOT w porównaniu z DOC (8,6 mies. vs 6,8 mies., Tabela 9, Wykres 5). U 80% pacjentów otrzymujących SOT doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową. W ramieniu DOC odsetek ten był niższy i wynosił 63%, a różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie (Tabela 11, Wykres 6).

Opisane powyżej wyniki odnośnie do odpowiedzi na leczenie SOT są spójne z wynikami badania klinicznego CodeBreaK 100 (ORR 37%). Co więcej, dobry efekt terapeutyczny SOT widać także w rzeczywistej praktyce klinicznej – w badaniu obserwacyjnym Julve 2021 na leczenie SOT odpowiedziało 35% pacjentów [14].

**Tabela 8.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	48/171 (28%)	23/174 (13%)	2,12 [1,35; 3,33]	7 [5; 16]	<0,001	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) <sup>a</sup>	141/171 (83%)	105/174 (60%)	1,37 [1,19; 1,57]	5 [4; 8]	bd	

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. a) Definiowany jako ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) lub choroba stabilna.

**Tabela 9 .**  
Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia oraz stan sprawności wg ECOG da odpowiedzi na leczeniu dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Podgrupa	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla interakcji		
Ogółem	48/171 (28%)	23/174 (13%)	2,60 [1,48; 4,56]	x		
Stan sprawności wg ECOG	0	20/59 (34%)	8/59 (14%)	4,02 [1,44; 11,17]	0,325	
	1	28/112 (25%)	15/115 (13%)	2,16 [1,07; 4,34]		
Liczba wcześniejszych linii leczenia z powodu zaawansowanej choroby	1	16/77 (21%)	9/78 (12%)	2,02 [0,83; 4,92]	0,763	
	2	26/65 (40%)	12/69 (17%)	3,10 [1,39; 6,92]		
	>2	6/29 (21%)	2/27 (7%)	3,14 [0,58; 17,03]		

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

**Wykres 4.**  
Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia oraz stan sprawności wg ECOG da odpowiedzi na leczeniu dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Subgroup	Number of Patients		ORR (95% CI)		Odds Ratio (95% CI)
	Sotorasib	Docetaxel	Sotorasib	Docetaxel	
All randomized subjects	171	174	28.1 (21.5, 35.4)	13.2 (8.6, 19.2)	2.60 (1.48, 4.56)
Baseline ECOG status	59	59	33.9 (22.1, 47.4)	13.6 (6.0, 25.0)	4.02 (1.44, 11.17)
	112	115	25.0 (17.3, 34.1)	13.0 (7.5, 20.6)	2.16 (1.07, 4.34)
Number of prior lines of therapy in advanced disease	77	78	20.8 (12.4, 31.5)	11.5 (5.4, 20.8)	2.02 (0.83, 4.92)
	65	69	40.0 (28.0, 52.9)	17.4 (9.3, 28.4)	3.10 (1.39, 6.92)
	29	27	20.7 (8.0, 39.7)	7.4 (0.9, 24.3)	3.14 (0.58, 17.03)

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

**Tabela 10.**  
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT			DOC			SOT vs DOC	
	N	Mediana (zakres)	Mediana [95% CI]	N	Mediana (zakres)	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
TTR	48	1,4 mies. (1,2–8,3)	bd	23	2,8 mies. (1,3–11,3)	bd	bd	bd
DoR	48	bd	8,6 mies. [7,1; 18,0]	23	bd	6,8 mies. [4,3; 8,3]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

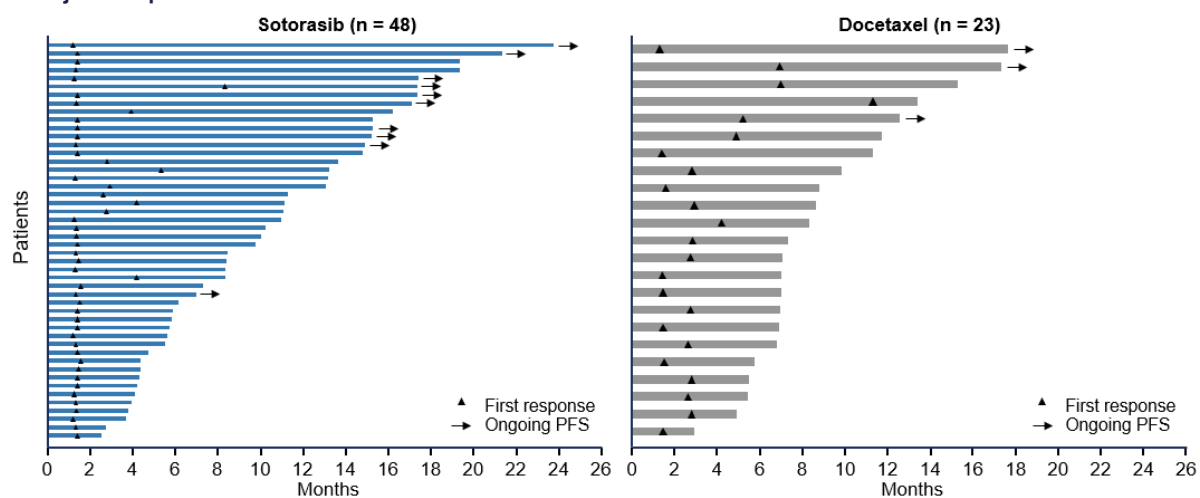
**Tabela 11.**  
Zmniejszenie rozmiaru guza dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT	DOC	SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
<b>Odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową</b>	127/158 <sup>a</sup> (80%)	81/129 <sup>a</sup> (63%)	<b>1,28 [1,10; 1,49]</b>	<b>6 [4; 14]</b>

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

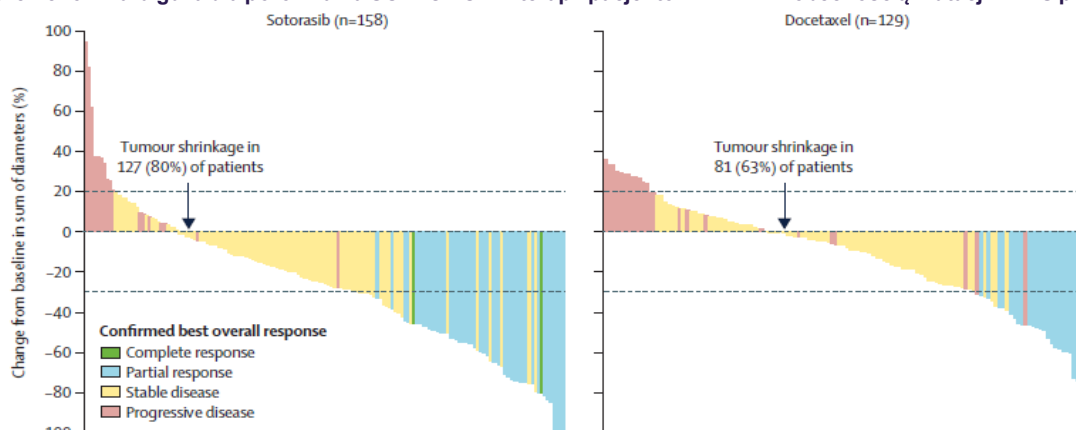
a). w Nie uwzględniono pacjentów bez zmian obecnych w momencie rozpoczęcia badania, bez różnic procentowych po rozpoczęciu badania lub z nieznaną odpowiedzią na leczenie.

**Wykres 5.**  
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

**Wykres 6.**  
Zmniejszenie rozmiaru guza dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

\* Nie uwzględniono pacjentów bez zmian obecnych w momencie rozpoczęcia badania, bez różnic procentowych po rozpoczęciu badania lub z nieznaną odpowiedzią na leczenie.

## 2.3.4. Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie SOT w porównaniu z DOC w ramach badania CodeBreakK 200 wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE  $\geq 3$ . stopnia,

- AE uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zaprzestania terapii,
- AE uznanych za związane z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia takich jak:
  - biegunka,
  - wzrost stężenia ALT,
  - wzrost stężenia AST,
  - wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej
- AE występujących w czasie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia takich jak:
  - biegunka,
  - wzrost stężenia ALT,
  - wzrost stężenia AST,
  - wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej
  - hipokaliemia,
  - ból w klatce piersiowej (Tabela 12, Tabela 13; Tabela 14).

Niemniej jednak w ramieniu SOT w porównaniu z ramieniem DOC występowało znamienne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia:

- AE uznanych za związane z leczeniem,
- AE uznanych za związane z leczeniem prowadzących do modyfikacji dawki,
- SAE uznanych za związane z leczeniem,
- AE uznanych za związane z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia takich jak:
  - zmęczenie,
  - neutropenia,
  - gorączka neutropeniczna,
- AE występujących w czasie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia takich jak:
  - zmęczenie,
  - gorączka,
  - obrzęk obwodowy,
  - zapalenie płuc (Tabela 13; Tabela 14).

Utrata pacjentów z badania była porównywalna pomiędzy ramionami badania i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przyczyn zaprzestania terapii pomiędzy grupami pacjentów (Tabela 15).

Profil bezpieczeństwa SOT obserwowany w badaniu CodeBreaK 200 był spójny z wynikami bezpieczeństwa tego leku ocenianymi w ramach badania ujętego w pierwotnej analizie klinicznej CodeBreaK 100. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event(s)*) uznane za związane z leczeniem występujące wśród leczonych SOT w obu badaniach były niespecyficzne i obejmowały biegunkę, nudności czy wzrost stężenia enzymów wątrobowych (ALT, AST).

Tabela 12.

Zdarzenia niepożądane dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT	DOC	SOT vs DOC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	
AE	Ogółem	166/169 (98%)	148/151 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	0,002 [-0,03; 0,03]
	≥3. stopnia	121/169 (72%)	91/151 (60%)	<b>1,19 [1,01; 1,40]</b>	<b>NNH = 8 [4; 101]</b>
AE uznane za związane z leczeniem	Ogółem	119/169 (70%)	130/151 (86%)	<b>0,82 [0,73; 0,92]</b>	<b>NNT = 7 [5; 15]</b>
	≥3. stopnia	56/169 (33%)	61/151 (40%)	0,82 [0,61; 1,09]	-0,07 [-0,18; 0,03]
	Prowadzące do przerwania terapii	60/169 (36%)	23/151 (15%)	<b>2,33 [1,52; 3,57]</b>	<b>NNH = 4 [3; 9]</b>
	Prowadzące do modyfikacji dawki	26/169 (15%)	40/151 (27%)	<b>0,58 [0,37; 0,90]</b>	<b>NNT = 9 [5; 46]</b>
	Prowadzące do zaprzestania terapii	16/169 (10%)	17/151 (11%)	0,84 [0,44; 1,61]	-0,02 [-0,08; 0,05]
	Prowadzące do zgonu	1/169 (1%) <sup>a</sup>	2/151 (1%) <sup>a</sup>	0,45 [0,04; 4,88]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>SAE związane z leczeniem</b>	18/169 (11%)	34/151 (23%)	<b>0,47 [0,28; 0,80]</b>	<b>NNT = 9 [5; 27]</b>	

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

a) Przyczyny zgonów: SOT: śródmiąższowa choroba płuc (1 pacjent); DOC: niedrożność jelit (1 pacjent), niewydolność wielonarządowa (1 pacjent).

Tabela 13.

Najczęściej raportowane\* zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	Ogółem				≥.3 stopnia			
	SOT	DOC	SOT vs DOC		SOT	DOC	SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Biegunka</b>	57/169 (34%)	28/151 (19%)	<b>1,82 [1,22; 2,70]</b>	<b>NNH = 6 [4; 17]</b>	20/169 (12%)	3/151 (2%)	<b>5,96 [1,81; 19,65]</b>	<b>NNH = 10 [6; 22]</b>
<b>Zmęczenie</b>	11/169 (7%)	38/151 (25%)	<b>0,26 [0,14; 0,49]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>	1/169 (1%)	9/151 (6%)	<b>0,10 [0,01; 0,77]</b>	<b>NNT = 19 [11; 71]</b>
<b>Łysienie</b>	2/169 (1%)	31/151 (21%)	<b>0,06 [0,01; 0,24]</b>	<b>NNT = 6 [4; 8]</b>	0/169 (0%)	0/151 (0%)	x	x
<b>Nudności</b>	24/169 (14%)	30/151 (20%)	0,71 [0,44; 1,17]	-0,06 [-0,14; 0,03]	2/169 (1%)	1/151 (1%)	1,79 [0,16; 19,51]	0,01 [-0,02; 0,03]
<b>Niedokrwiłość</b>	5/169 (3%)	27/151 (18%)	<b>0,17 [0,07; 0,42]</b>	<b>NNT = 7 [5; 13]</b>	1/169 (1%)	5/151 (3%)	0,18 [0,02; 1,51]	-0,03 [-0,06; 0,004]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	18/169 (11%)	21/151 (14%)	0,77 [0,42; 1,38]	-0,03 [-0,10; 0,04]	2/169 (1%)	0/151 (0%)	4,47 [0,22; 92,39]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	1/169 (1%)	17/151 (11%)	<b>0,05 [0,01; 0,39]</b>	<b>NNT = 10 [7; 19]</b>	0/169 (0%)	2/151 (1%)	0,18 [0,01; 3,70]	-0,01 [-0,04; 0,01]
<b>Astenia</b>	7/169 (4%)	16/151 (11%)	<b>0,39 [0,17; 0,92]</b>	<b>NNT = 16 [9; 144]</b>	1/169 (1%)	4/151 (3%)	0,22 [0,03; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Zaparcia</b>	5/169 (3%)	16/151 (11%)	<b>0,28 [0,10; 0,74]</b>	<b>NNT = 14 [8; 48]</b>	0/169 (0%)	0/151 (0%)	x	x
<b>Wzrost stężenia ALT</b>	17/169 (10%)	0/151 (0%)	<b>31,29 [1,90; 515,96]</b>	<b>NNH = 9 [6; 18]</b>	13/169 (8%)	0/151 (0%)	<b>24,14 [1,45; 402,66]</b>	<b>NNH = 13 [8; 28]</b>
<b>Wzrost stężenia AST</b>	17/169 (10%)	0/151 (0%)	<b>31,29 [1,90; 515,96]</b>	<b>NNH = 9 [6; 18]</b>	9/169 (5%)	0/151 (0%)	16,99 [0,997; 289,43]	<b>NNH = 18 [11; 56]</b>
<b>Neutropenia</b>	2/169 (1%)	20/151 (13%)	<b>0,09 [0,02; 0,38]</b>	<b>NNT = 9 [6; 16]</b>	0/169 (0%)	18/151 (12%)	<b>0,02 [0,001; 0,40]</b>	<b>NNT = 9 [6; 16]</b>
<b>Neuropatia obwodowa</b>	0/169 (0%)	15/151 (10%)	<b>0,03 [0,002; 0,48]</b>	<b>NNT = 11 [7; 20]</b>	0/169 (0%)	1/151 (1%)	0,30 [0,01; 7,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Obrzęk obwodowy</b>	0/169 (0%)	14/151 (9%)	<b>0,03 [0,002; 0,51]</b>	<b>NNT = 11 [8; 23]</b>	0/169 (0%)	1/151 (1%)	0,30 [0,01; 7,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Zaburzenia smaku</b>	4/169 (2%)	13/151 (9%)	<b>0,27 [0,09; 0,83]</b>	<b>NNT = 17 [9; 83]</b>	0/169 (0%)	0/151 (0%)	x	x
<b>Ból mięśni</b>	3/169 (2%)	13/151 (9%)	<b>0,21 [0,06; 0,71]</b>	<b>NNT = 15 [9; 52]</b>	0/169 (0%)	2/151 (1%)	0,18 [0,01; 3,70]	-0,01 [-0,04; 0,01]
<b>Wymioty</b>	8/169 (5%)	10/151 (7%)	0,71 [0,29; 1,76]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0/169 (0%)	0/151 (0%)	x	x
<b>Ból stawów</b>	2/169 (1%)	10/151 (7%)	<b>0,18 [0,04; 0,80]</b>	<b>NNT = 19 [11; 87]</b>	0/169 (0%)	1/151 (1%)	0,30 [0,01; 7,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				≥3 stopnia			
	SOT	DOC	SOT vs DOC		SOT	DOC	SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zapalenie błony śluzowej	1/169 (1%)	10/151 (7%)	<b>0,09 [0,01; 0,69]</b>	<b>NNT = 17 [10; 53]</b>	0/169 (0%)	2/151 (1%)	0,18 [0,01; 3,70]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	11/169 (7%)	1/151 (1%)	<b>9,83 [1,28; 75,23]</b>	<b>NNH = 17 [10; 52]</b>	5/169 (3%)	0/151 (0%)	9,84 [0,55; 176,40]	<b>NNH = 33 [17; 678]</b>
Złe samopoczucie	2/169 (1%)	9/151 (6%)	<b>0,20 [0,04; 0,90]</b>	<b>NNT = 21 [12; 151]</b>	1/169 (1%)	1/151 (1%)	0,89 [0,06; 14,16]	-0,001 [-0,02; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	0/169 (0%)	8/151 (5%)	<b>0,05 [0,003; 0,90]</b>	<b>NNT = 19 [12; 65]</b>	0/169 (0%)	8/151 (5%)	<b>0,05 [0,003; 0,90]</b>	<b>NNT = 19 [12; 65]</b>
Ból brzucha	9/169 (5%)	6/151 (4%)	1,34 [0,49; 3,68]	0,01 [-0,03; 0,06]	2/169 (1%)	0/151 (0%)	4,47 [0,22; 92,39]	0,01 [-0,01; 0,03]
Gorączka	1/169 (1%)	8/151 (5%)	<b>0,11 [0,01; 0,88]</b>	<b>NNT = 22 [112; 106]</b>	0/169 (0%)	0/151 (0%)	x	x
Zapalenie płuc	0/169 (0%)	7/151 (5%)	<b>0,06 [0,003; 1,03]</b>	<b>NNT = 22 [13; 92]</b>	0/169 (0%)	5/151 (3%)	0,08 [0,005; 1,46]	-0,03 [-0,06; -0,002]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

\* Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem niezależnie od stopnia ciężkości raportowane dla ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu lub AE związane z leczeniem ≥3. stopnia raportowane dla ≥3% pacjentów w dowolnym ramieniu.



Tabela 14.  
Najczęściej raportowane\* zdarzenia niepożądane dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Przyczyna	SOT	DOC	SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Biegunka	70/169 (41%)	39/151 (26%)	<b>1,60 [1,16; 2,22]</b>	<b>NNH = 6 [3; 18]</b>
Nudności	44/169 (26%)	37/151 (25%)	1,06 [0,73; 1,55]	0,02 [-0,08; 0,11]
Zmniejszony apetyt	39/169 (23%)	29/151 (19%)	1,20 [0,78; 1,84]	0,04 [-0,05; 0,13]
Duszność	32/169 (19%)	27/151 (18%)	1,06 [0,67; 1,68]	0,01 [-0,07; 0,10]
Niedokrwistość	29/169 (17%)	35/151 (23%)	0,74 [0,48; 1,15]	-0,06 [-0,15; 0,03]
Zmęczenie	27/169 (16%)	45/151 (30%)	<b>0,54 [0,35; 0,82]</b>	<b>NNT = 8 [5; 22]</b>
Ból stawów	26/169 (15%)	21/151 (14%)	1,11 [0,65; 1,88]	0,01 [-0,06; 0,09]
Ból pleców	23/169 (14%)	16/151 (11%)	1,28 [0,71; 2,34]	0,03 [-0,04; 0,10]
Zaparcia	22/169 (13%)	29/151 (19%)	0,68 [0,41; 1,13]	-0,06 [-0,14; 0,02]
Kaszel	22/169 (13%)	25/151 (17%)	0,79 [0,46; 1,33]	-0,04 [-0,11; 0,04]
Wymioty	22/169 (13%)	15/151 (10%)	1,31 [0,71; 2,43]	0,03 [-0,04; 0,10]
Ból brzucha	20/169 (12%)	9/151 (6%)	1,99 [0,93; 4,23]	0,06 [-0,003; 0,12]
Wzrost stężenia ALT	18/169 (11%)	1/151 (<1%)	<b>16,08 [2,17; 119,04]</b>	<b>NNH = 10 [6; 19]</b>
Wzrost stężenia AST	18/169 (11%)	1/151 (<1%)	<b>16,08 [2,17; 119,04]</b>	<b>NNH = 10 [6; 19]</b>
Astenia	17/169 (10%)	21/151 (14%)	0,72 [0,40; 1,32]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Świąd	15/169 (9%)	7/151 (5%)	1,91 [0,80; 4,57]	0,04 [-0,01; 0,10]
Ból w klatce piersiowej	15/169 (9%)	2/151 (1%)	<b>6,70 [1,56; 28,83]</b>	<b>NNH = 13 [8; 34]</b>
Hipokaliemia	13/169 (8%)	4/151 (3%)	2,90 [0,97; 8,71]	<b>NNH = 19 [10; 358]</b>
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	13/169 (8%)	3/151 (2%)	<b>3,87 [1,12; 13,33]</b>	<b>NNH = 17 [9; 89]</b>
Ból głowy	12/169 (7%)	13/151 (9%)	0,82 [0,39; 1,75]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Ból kończyn	12/169 (7%)	8/151 (5%)	1,34 [0,56; 3,19]	0,02 [-0,03; 0,07]
Gorączka	11/169 (7%)	20/169 (13%)	<b>0,49 [0,24; 0,99]</b>	<b>NNT = 15 [8; 576]</b>
Ból górnej części brzucha	11/169 (7%)	5/151 (3%)	1,97 [0,70; 5,53]	0,03 [-0,01; 0,08]
Zawroty głowy	10/169 (6%)	7/151 (5%)	1,28 [0,50; 3,27]	0,01 [-0,04; 0,06]
Ból mięśni	9/169 (5%)	15/151 (10%)	0,54 [0,24; 1,19]	-0,05 [-0,10; 0,01]
Bezsenna	9/169 (5%)	8/151 (5%)	1,01 [0,40; 2,54]	0,0003 [-0,05; 0,05]
Zmniejszenie masy ciała	9/169 (5%)	7/151 (5%)	1,15 [0,44; 3,01]	0,01 [-0,04; 0,05]
Skurcze mięśni	9/169 (5%)	3/151 (2%)	2,68 [0,74; 9,72]	0,03 [-0,01; 0,07]
Ból	7/169 (4%)	9/151 (6%)	0,69 [0,27; 1,82]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Zapalenie płuc	5/169 (3%)	14/151 (9%)	<b>0,32 [0,12; 0,87]</b>	<b>NNT = 16 [9; 98]</b>
Obrzęk obwodowy	5/169 (3%)	19/151 (13%)	<b>0,24 [0,09; 0,61]</b>	<b>NNT = 11 [7; 27]</b>
Hypermagnezemia	5/169 (3%)	8/151 (5%)	0,56 [0,19; 1,67]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Złe samopoczucie	4/169 (2%)	10/151 (7%)	0,36 [0,11; 1,12]	-0,04 [-0,09; 0,003]

Przyczyna	SOT	DOC	SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Hypoalbuminemia</b>	4/169 (2%)	8/151 (5%)	0,45 [0,14; 1,45]	-0,03 [-0,07; 0,01]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.

\*Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości raportowane dla ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu.

Tabela 15.

Utrata z badania dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Przyczyna	SOT	DOC	SOT vs DOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Ogółem</b>	147/171 (86%)	143/174 (82%)	1,05 [0,95; 1,15]	0,04 [-0,04; 0,11]
<b>Progresja choroby</b>	103/171 (60%)	95/174 (55%)	<b>1,10 [0,92; 1,32]</b>	<b>0,06 [-0,05; 0,16]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	29/171 (17%)	25/174 (14%)	<b>1,18 [0,72; 1,93]</b>	<b>0,03 [-0,05; 0,10]</b>
<b>Decyzja pacjenta</b>	6/171 (4%)	10/174 (6%)	nd	nd
<b>Zgon</b>	4/171 (2%)	6/174 (3%)	0,68 [0,19; 2,36]	-0,01 [-0,05; 0,02]
<b>Decyzja sponsora</b>	1/171 (1%)	0/174 (0%)	nd	nd
<b>Alternatywna terapia</b>	1/171 (1%)	0/174 (0%)	nd	nd
<b>Inna</b>	3/171 (2%)	7/174 (4%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

### 2.3.5. Jakość życia

W badaniu CodeBreak 200 jakość życia pacjentów mierzono z wykorzystaniem przypisanego pacjentom onkologicznym kwestionariusza EORTC QLQ C30 i jego modułu przeznaczanego dla chorych na raka płuca – EORTC QLQ LC 13. Czas do pogorszenia globalnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz objawów klinicznych tj. duszności i kaszlu był istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów otrzymujących SOT w porównaniu z terapią DOC (Tabela 16, Wykres 7).

Zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia w 12. tyg. oraz wszystkich ocen jakości życia względem wartości wyjściowych wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów w ramieniu SOT w porównaniu z grupą chorych otrzymujących DOC w odniesieniu do oceny globalnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz duszności (Tabela 17, Tabela 18, Wykres 8, Wykres 9). Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie zmian pomiędzy ramionami badania odnośnie do objawu kaszlu i bólu w klatce piersiowej, niemniej jednak trzeba dodać, że odsetki pacjentów zgłaszających niskie nasilenie ww. objawów były wyższe w grupie SOT w porównaniu z grupą DOC (Wykres 10).

Wyniki badania CodeBreak 200 dostarczyły cennych danych odnośnie do jakości życia pacjentów, potwierdzając obserwacje uzyskane w badaniu I/II fazy CodeBreak100. Pacjenci leczeni SOT w ramach badania CodeBreak 200 w porównaniu z leczonymi chemioterapią DOC uzyskiwali poprawę jakości życia, także w aspektach istotnych klinicznie dla chorych jak ogólna ocena jakości życia, funkcjonowanie fizyczne oraz zmniejszenie uciążliwości wybranych objawów raka płuca.

Tabela 16.

Czas do pogorszenia jakości życia i objawów klinicznych mierzonych kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Domena	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
<b>EORTC-QLQ-C30</b>						
Globalna jakość życia	171	9,3 tyg. [bd]	174	6,6 mies. [bd]	<b>0,69 [0,53; 0,91]</b>	0,005
Funkcjonowanie fizyczne	171	15,1 tyg. [bd]	174	9,4 tyg. [bd]	<b>0,69 [0,52; 0,92]</b>	0,007
<b>EORTC-QLQ-LC13</b>						
Duszność	171	12,1 tyg. [bd]	174	6,6 tyg. [bd]	<b>0,63 [0,48; 0,83]</b>	<0,001
Kaszel	171	49,3 tyg. [bd]	174	15,2 tyg. [bd]	<b>0,55 [0,38; 0,80]</b>	<0,001
Ból w klatce piersiowej	171	34,9 tyg. [bd]	174	27,3 tyg. [bd]	0,84 [0,60; 1,18]	0,17

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

Tabela 17.

Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariuszy oceny jakości życia w 12. tyg<sup>a</sup>. terapii względem wartości wyjściowych dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Domena	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	MD [95%CI]	Wartość p
<b>EORTC-QLQ-C30</b>						
Globalna jakości życia <sup>b</sup>	106	0,03 [-2,83; 2,89]	69	-6,69 [-10,01; -3,78]	<b>6,93 [3,66; 10,19]</b>	<0,001
Funkcjonowanie fizyczne <sup>b</sup>	106	0,10 [-2,81; 3,00]	69	-8,68 [-11,88; -5,49]	<b>8,78 [5,39; 12,17]</b>	<0,001
Duszność <sup>c</sup>	105	-0,57 [-3,35; 2,22]	67	9,52 [6,42; 12,63]	<b>-10,09 [-13,39; -6,78]</b>	<0,001
<b>EORTC-QLQ-LC13<sup>c</sup></b>						
Duszność <sup>c</sup>	105	-0,6 [bd] <sup>d</sup>	67	9,6 [bd] <sup>d</sup>	<b>-10,2 [bd]</b>	<0,001

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

a) Leczenie w 12. tyg. terapii odpowiada dniu 1. cyklu 5.

b) Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

c) Niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

d) Wartości odczytane z wykresu.

Tabela 18.

Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia EORTC-QLQ-C30 uwzględniająca wszystkie oceny<sup>a</sup> względem wartości wyjściowych dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Domena	SOT		DOC		SOT vs DOC	
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	MD [95%CI]	Wartość p
Globalna jakości życia <sup>b</sup>	159	-1,89 [-5,05; 1,28]	128	-9,96 [-13,73; -6,19]	<b>8,07 [3,93; 12,21]</b>	<0,001
Funkcjonowanie fizyczne <sup>b</sup>	159	-2,30 [-5,69; 1,09]	128	-14,12 [-18,16; -10,07]	<b>11,82 [7,25; 16,38]</b>	<0,001
Duszność <sup>c</sup>	157	1,05 [-2,11; 4,21]	122	13,44 [9,61; 17,27]	<b>-12,39 [-16,68; -8,10]</b>	<0,001

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. a) Uwzględniono wszystkie wizyty od wizyty wyjściowej, w tym także wizyty po 12 tygodniu.

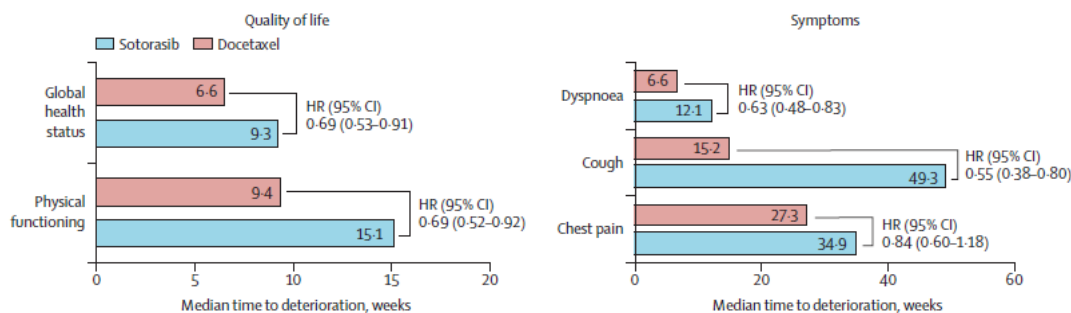
b) Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

c) Niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

d) Wartości odczytane z wykresu.

**Wykres 7.**

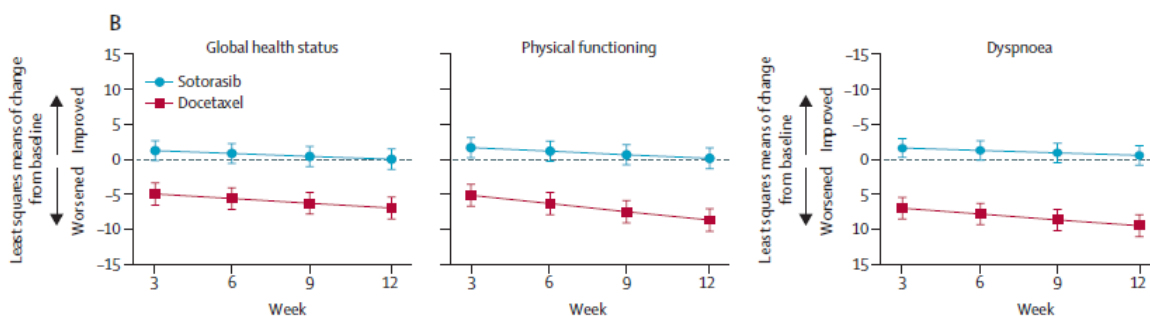
Czas do pogorszenia jakości życia i objawów klinicznych mierzonych kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

**Wykres 8.**

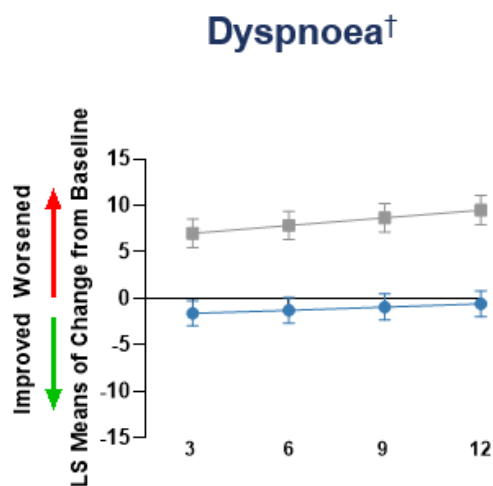
Średnia zmiana globalnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego oraz duszności względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: de Langen 2023.

**Wykres 9.**

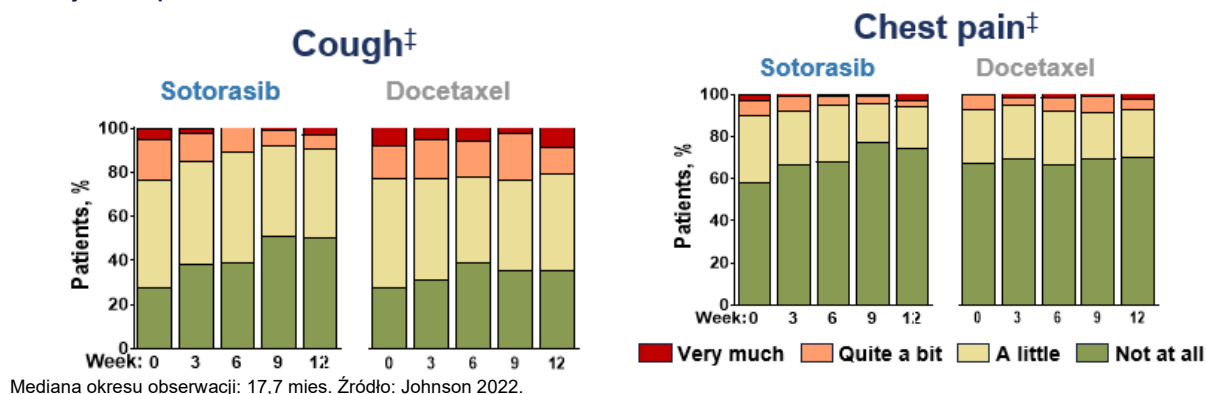
Średnia zmiana w odniesieniu do objawu duszności względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies. Źródło: Johnson 2022. Kolor niebieski – SOT, kolor szary - DOC

**Wykres 10.**

Zmiana w odniesieniu do objawu kaszlu i bólu w klatce piersiowej w 12. tyg. terapii względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C



## 2.4. Porównanie z NIN + DOC

W ramach pierwotnej analizy klinicznej porównanie SOT z dodatkowym komparatorem NIN + DOC było przeprowadzone w oparciu o badanie randomizowane LUME-Lung1. Charakterystyki badań CodeBreak 100 dla SOT oraz badania dla komparatora różniły się, a porównanie interwencji z komparatorem miało charakter wyłącznie jakościowy tj. w postaci zestawienia wyników. W związku z opublikowaniem wyników badania randomizowanego dla SOT vs DOC CodeBreak2 00 przeprowadzono analizę charakterystyk ww. badania oraz badania LUME-Lung1 w celu oceny możliwości porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną DOC.

Dalej jedynym badaniem dostarczającym dowodów klinicznych dla terapii NIN + DOC vs DOC jest badanie LUME-Lung1, stąd aktualne pozostają jego ograniczenia zidentyfikowane w ramach pierwotnej analizy klinicznej (brak informacji o obecności mutacji KRAS, różnice w liczbie uprzednich linii leczenia, Rozdz. 3.4.2.3 pierwotnej analizy klinicznej). W badaniu CodeBreak 200 najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 17,7 mies., natomiast w badaniu dla NIN + DOC najdłuższa dostępna mediana obserwacji była prawie dwukrotnie dłuższa i wynosiła 31,7 mies (Tabela 19).

W badaniu LUME-Lung1 nie podano informacji o występowaniu mutacji KRAS u pacjentów, w tym także o wykonaniu badania w kierunku obecności tej mutacji. Jednak 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. Niemniej jednak nie stanowili oni prawdopodobnie większości populacji badania – opierając się na danych epidemiologicznych można przyjmować, że odsetek pacjentów z mutacją KRAS pG12C mógł wynosić do kilkunastu procent.

<sup>3</sup> Według danych literaturowych mutacja w genie KRAS występuje u około 25–33% pacjentów z NDRP [16–20]. Natomiast mutacja KRAS pG12C występuje u około 13% pacjentów z NDRP [21].

Różnice w charakterystyce pacjentów z badania CodeBreaK 200 i LUME-Lung1 zaobserwowano w odniesieniu do liczby uprzednio stosowanych linii leczenia oraz rodzaju wcześniej zastosowanych terapii:

- W badaniu LUME-Lung1 wszyscy pacjenci byli po wyłącznie jednej wcześniejszej linii leczenia, natomiast w badaniu CodeBreaK200 jedną wcześniejszą linię leczenia zastosowano u 45% pacjentów. U pozostałych pacjentów z badania CodeBreaK200 zastosowano 2 (odpowiednio 38% i 40% w grupie SOT i DOC) lub ponad 2 (odpowiednio 17% vs 16% w grupie SOT i DOC) wcześniejsze linie leczenia – pacjenci w badaniu CodeBreaK200 stanowią zatem populację o gorszym rokowaniu będącą po dłuższej ścieżce leczenia niż pacjenci z badania dla NIN + DOC.
- W badaniu CodeBreaK 200 niemal wszyscy pacjenci (98%), zgodnie z kryteriami włączenia byli po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem leczenia opartego na związkach platyny i inhibitorach punktów kontrolnych (w tym anty-PD-L1/PD-1), pozostałe 2% miało przeciwwskazania do tych terapii. W badaniu LUME-Lung1 nie przedstawiono dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego stosowania inhibitorów punktów kontrolnych – jednak zgodnie z danymi dla pacjentów z rakiem gruczołowym w grupie stosującej NIN + DOC żaden z pacjentów nie stosował wcześniej tego typu leczenia. Brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych jest najprawdopodobniej spowodowany faktem, że poszczególne leki z tej grupy stosowane w leczeniu pierwszej linii NDRP zostały zarejestrowane w latach 2015–2018, a więc po dacie zakończenia (rok 2014) badania LUME-Lung1 [11–13].

Należy zwrócić także uwagę, że pacjenci otrzymujący SOT w ramach badania CodeBreaK 200 byli starsi (mediana wieku równa 64 lata) od pacjentów leczonych NIN + DOC w badaniu LUME-Lung1 (mediana wieku 58,5 roku w populacji z rakiem gruczołowym). W badaniu CodeBreaK 200 95% pacjentów miało chorobę rozsiałą, a w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym stosujących NIN + DOC z badania LUME-Lung-1 stadium rozsiały nowotworu występowało u 90%.

Obszarem wysokiej heterogeniczności występującej pomiędzy badaniem CodeBreaK 200 i LUME-Lung1 były także wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej (DOC). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u pacjentów z grupy stosującej DOC w ramach badania CodeBreaK200 była blisko dwukrotnie dłuższa w porównaniu z grupą stosującą DOC w ramach badania LUME-Lung1 (4,5 mies. vs 2,7 mies.). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po zastosowaniu DOC był ponad 4-krotnie wyższy w badaniu CodeBreaK 200 w porównaniu z odsetkiem pacjentów tych samych pacjentów w badaniu LUME-Lung1 (13% vs 3%; Tabela 21).

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że badania CodeBreaK 200 i LUME-Lung1 różnią się znacznie pomiędzy sobą odnośnie do: charakterystyk wyjściowych populacji odnośnie do obecności mutacji KRAS pG12C, a także wyników PFS i odpowiedzi na leczenie uzyskiwanych w grupie referencyjnej DOC. Ze względu na wysoką heterogeniczność badań odstąpiono od porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera SOT vs NIN + DOC.

Poniżej, w ramach uzupełnienia pierwotnej analizy klinicznej przedstawiono wyniki zestawień badania CodeBreaK 200 z badaniem Lume-Lung1, niemniej jednak wyniki te należy traktować z dużą ostrożnością ze względu na opisane powyżej, znaczne różnice w charakterystykach obu badań.

Tabela 19.  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreaK 200 i LUME-Lung1

Kryterium	CodeBreaK200	LUME-Lung1
Porównanie	SOT vs DOC	NIN + DOC vs DOC
Metodyka badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
Faza badania	III	III
Etap badania	W toku	Badanie zakończone
Zaślepienie	NIE	Podwójnie zaślepione
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną komisję	Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną komisję
Okresy obserwacji (mediana)	17,7 mies.	7,1 mies.i 31,7 mies.

Tabela 20.  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki badań CodeBreaK 200 i LUME-Lung1

Charakterystyka	CodeBreaK 200		LUME-Lung1				
			Populacja ogółem		Populacja pacjentów rakiem gruczołowym*		
	SOT	DOC	NIN + DOC	DOC	NIN + DOC	DOC	
Liczebność pacjentów	171	174	655	659	322	bd	
Wiek w latach: mediana (zakres)	64 (32–88)	64 (35–87)	60 (53–67) <sup>a</sup>	60 (54–66) <sup>a</sup>	58,5 (bd)	bd	
Palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości	97%	95%	75%	76%	64%	bd	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	34%	29%	29%	30%	bd
	1	66%	66%	71%	71%	70%	bd
Odsetek pacjentów z mKRAS	100%	100%	bd	bd	bd	bd	
Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C	100%	100%	bd	bd	bd	bd	
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	<1%	4%	42%	42%	nd	bd
	Gruczołowy	99% <sup>b</sup>	95% <sup>b</sup>	49%	51%	100%	bd
	Wielkokomórkowy			4%	2%	nd	bd
	Inne	<1%	bd	1% <sup>c</sup>	1% <sup>c</sup>	nd	bd
Choroba przerzutowa (%)	TAK	95%	95%	61%	62%	90%	bd
	NIE	5%	5%	38% <sup>b</sup>	38%	10%	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	45%	45%	100%	100%	100% <sup>d</sup>	bd
	2	38%	40%	0%	0%	0%	bd
	>2	17%	16%	0%	0%	0%	bd
Wcześniejsze leczenie (%)	Chemioterapia	98%**	98%**	100%	100%	100%	100%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	98%**	98%**	97%	98%	bd	bd



Charakterystyka	LUME-Lung1					
	CodeBreak 200		Populacja ogółem		Populacja pacjentów rakiem gruczołowym*	
	SOT	DOC	NIN + DOC	DOC	NIN + DOC	DOC
Inhibitory punktów kontrolnych	98%**	98%**	bd <sup>d</sup>	bd <sup>d</sup>	bd	bd <sup>d</sup>
Anty-PD-1 lub anty PD-L1	98%**	98%**	bd <sup>d</sup>	bd <sup>d</sup>	0% <sup>d,e</sup>	bd <sup>d</sup>

\*Uwzględniono charakterystykę podgrupy pacjentów z rakiem gruczołowym, a więc pacjentów objętych refundacją NIN + DOC w Polsce. \*\* 2% pacjentów nie otrzymało terapii opartej o pochodne platyny oraz immunoterapii z powodu przeciwwskazań do nich.

a) Mediana (IQR).

b) Odsetek dotyczy pacjentów z rakiem nieplaskonabłonkowym.

c) Kombinacje różnych nowotworów.

d) Należy zaznaczyć, że leki z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowane w leczeniu pierwszej linii NDRP zostały zarejestrowane w latach 2015–2018, a więc po dacie zakończenia badania LUME-Lung1 (2014 rok).

e) Informacja pochodzi z raportu NICE [22].

**Tabela 21.**  
Ocena homogeniczności badania CodeBreak200 i LUME-Lung1 w zakresie wyników w grupie kontrolnej (DOC)

Punkt końcowy	CodeBreak 200 - DOC	LUME-Lung1 - DOC
Mediana okresu obserwacji	17,7 mies.	31,7 mies.
Mediana PFS	4,5 mies. [3,0; 5,7] 2. linia: 4,2 mies. [bd]	2,7 mies. [2,6; 2,8]
Mediana OS	11,3 mies. [9,0; 14,9]	9,1 mies. [8,4; 10,4]
Odpowiedź na leczenie n/N (%)	23/174 (13%) 2. linia: 9/78 (12%)	22/659 (3%)

**Tabela 22.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce

Badanie dla SOT	Mediana OB	SOT (CodeBreak)	NIN + DOC (LUME-Lung-1)
		n/N (%)	n/N (%)
<b>Populacja ogółem<sup>a</sup></b>			
CodeBreak100 faza II	12,2 mies. vs 31,7 mies.	46/124 (37%)	15/322 (5%)
	15,3 mies. vs 31,7 mies.	46/124 (37%)	15/322 (5%)
CodeBreak200 faza III	17,7 mies. vs 31,7 mies.	48/171 (28%)	15/322 (5%)
<b>2. linia leczenia</b>			
CodeBreak100 faza II	12,2 mies. vs 31,7 mies.	21/53 (40%) <sup>b</sup>	15/322 (5%)
	15,3 mies. vs 31,7 mies.	21/53 (40%) <sup>b</sup>	15/322 (5%)
CodeBreak200 faza III	17,7 mies. vs 31,7 mies.	16/77 (21%)	15/322 (5%)

Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na znaczne różnice między badaniami.

a) W przypadku CodeBreak 100 2–4. linia leczenia, w przypadku badania CodeBreak 200 ≥2 linia leczenia, a w przypadku badania LUME Lung 1 2. linia leczenia

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.



Tabela 23.

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

Mediana OB	Mediana PFS [95% CI]			
	N	CodeBreaK100 (faza II) / CodeBreaK 200 (faza III)		LUME-Lung-1 NIN + DOC
		SOT		
Ogółem <sup>a</sup>				
15,3 mies./17,7 mies. vs 31,7 mies.	124/171	6,8 mies. [5,1; 8,2] / 5,6 mies. [4,3; 7,8]		322 <sup>b</sup> 4,2 mies. [2,8; 4,5]
2. linia leczenia				
15,3 mies./17,7 mies. vs 31,7 mies.	54/77	██████████ / 4,2 mies. [bd]		322 <sup>b</sup> 4,2 mies. [2,8; 4,5]

Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na znaczne różnice między badaniami.

OB – okres obserwacji

a) W przypadku CodeBreaK 100 2–4. linia leczenia, w przypadku badania CodeBreaK 200 ≥2 linia leczenia, a w przypadku badania LUME-Lung-1 2. linia leczenia

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Tabela 24.

Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników\*

Rodzaj AE	CodeBreaK 200	LUME-Lung1
	SOT	NIN + DOC
Biegunka	70/169 (41%)	276/652 (42%)
Nudności	44/169 (26%)	158/652 (24%)
Zmęczenie	27/169 (16%)	198/652 (30%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	18/169 (11%)	147/652 (23%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	18/169 (11%)	186/652 (29%)
Zaparcie	22/169 (13%)	35/652 (5%)
Duszność	32/169 (19%)	124/652 (19%)
Wymioty	22/169 (13%)	110/652 (17%)
Kaszel	22/169 (13%)	99/652 (15%)
Niedokrwistość	29/169 (17%)	35/652 (5%)
Zmniejszony apetyt	39/169 (23%)	145/652 (22%)
Zapalenie płuc	5/169 (3%)	33/652 (5%)
Łysienie	3/169 (2%)	107/652 (16%)
Neutropenia	3/169 (2%)	90/652 (14%)
Gorączka	11/169 (7%)	83/652 (13%)
Astenia	17/169 (10%)	35/652 (5%)
Ból w klatce piersiowej	15/169 (9%)	59/652 (9%)
Gorączka neutropeniczna	0/169 (0%)	48/652 (7%)
Wzrost stężenia $\gamma$ glutamylotransferazy	3/169 (2%)	26/652 (4%)
Leukopenia	0/169 (0%)	26/652 (4%)

\*Przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane z badań CodeBreaK 200 i LUME-Lung1, które można było zestawić.

## 2.5. Wnioski

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

Wyniki badania randomizowanego CodeBreaK 200 potwierdzają wysoką skuteczność SOT stosowanego u dorosłych pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, które przedstawiono wcześniej w badaniu I/II fazy CodeBreaK 100. W obu badaniach uzyskano spójne wyniki dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (około 1/3 pacjentów uzyskało ORR) oraz w zakresie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (około pół roku). Terapia SOT w porównaniu z chemioterapią DOC przyczyniła się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Co więcej, uzyskiwana przez pacjentów leczonych SOT odpowiedź na leczenie miała charakter szybki – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła jedynie 1,4 mies., a także długotrwały (mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 8,6 mies.), co świadczy o wysokiej skuteczności przeciwnowotworowej sotorasibu. Wyniki te potwierdzają również doniesienia z praktyki klinicznej.

W badaniu CodeBreaK 200 podobnie jak w badaniu CodeBreaK 100 wykazano dobry profil bezpieczeństwa SOT. Sotorasib cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, typowym dla terapii ukierunkowanej molekularnie podawanej doustnie, a obserwacje z badania CodeBreaK 200 były spójne z badaniem CodeBreaK 100.

Leczenie SOT w porównaniu z chemioterapią DOC miało także pozytywny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów w obszarze oceny ogólnej, ale też funkcjonowania fizycznego oraz objawów klinicznych choroby nowotworowej, która jest ważnym punktem końcowym w populacji pacjentów z leczonym uprzednio, zaawansowanym rakiem płuca.

Nie jest natomiast możliwe porównywanie wyników badania CodeBreaK 100 i CodeBreaK 200 w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów. W badaniu CodeBreaK 200 nie można wnioskować o wpływie SOT na OS, ze względu na utratę mocy statystycznej względem tego punktu końcowego wynikającej z zaleconej przez FDA zmniejszonej liczebności pacjentów w badaniu oraz ze względu na dozwoloną procedurę cross-over w badaniu CodeBreaK 200. Ponadto, występują różnice w obu badaniach CodeBreaK pod względem charakterystyki pacjentów. W badaniu CodeBreaK 100 włączano pacjentów, którzy leczeni byli uprzednio 1–3. liniami leczenia. W badaniu CodeBreaK 200 włączano również pacjentów bardziej przeleczonych tj. leczonych powyżej 3. liniami leczenia i z gorszym rokowaniem wynikającym z obecności przerzutów do mózgu (OUN, 34% w badaniu CodeBreaK 200 i 23% w badaniu CodeBreaK 100).

Odnotowane w ramach badań klinicznych II i III fazy dobra skuteczność i profil bezpieczeństwa bezpieczeństwo terapii SOT były spójne z wynikami dla tej terapii raportowanymi w ramach doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 3. Analiza ekonomiczna

### 3.1. Cel i metodyka

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności sotorasibu (Lumykras®, SOT) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

W ramach przeprowadzonych prac w obliczeniach uwzględniono wyniki badania CodeBreak200 oraz zaktualizowano koszty (koszty leków, podania, monitorowania terapii, kolejnej linii leczenia aktywnego, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej). Pozostałe dane wejściowe niewymienione powyżej pozostały bez zmian w stosunku do pierwotnej analizy ekonomicznej [24]. Obliczenia przeprowadzono przy zastosowaniu modelu matematycznego zastosowanego w pierwotnej analizie zaktualizowanego o wymienione powyżej dane.

[REDACTED]

Dodatkowo, w ramach niniejszego opracowania analiza ekonomiczna została uzupełniona o porównanie SOT z pemetreksedem (PMX). Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej [25], w której wykazano brak różnic pomiędzy PMX i DOC, ocenę opłacalności SOT vs PMX wykonano w oparciu o wyniki oceny opłacalności dla porównania SOT vs DOC z uwzględnieniem kosztu PMX. Dane dla pozostałych kategorii kosztowych oraz dane odnośnie efektywności terapii przyjęto jak dla DOC.

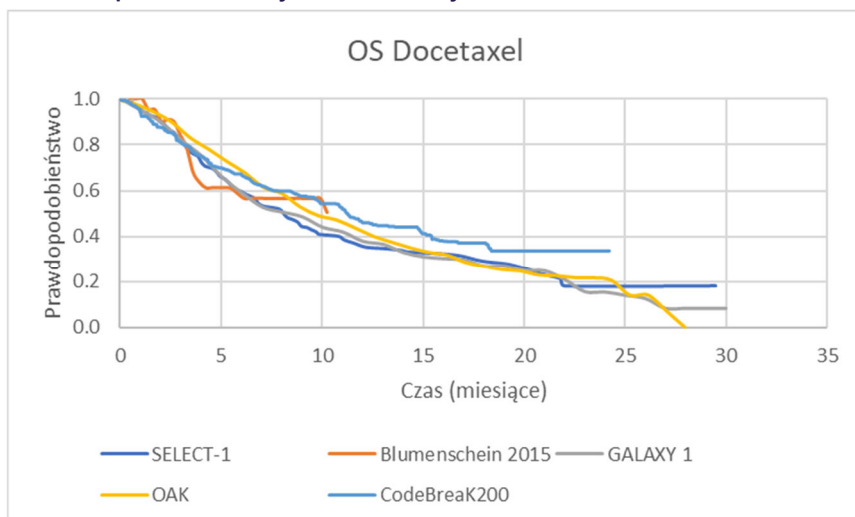
## 3.2. Dane źródłowe

### 3.2.1. Przeżycie całkowite SOT i DOC

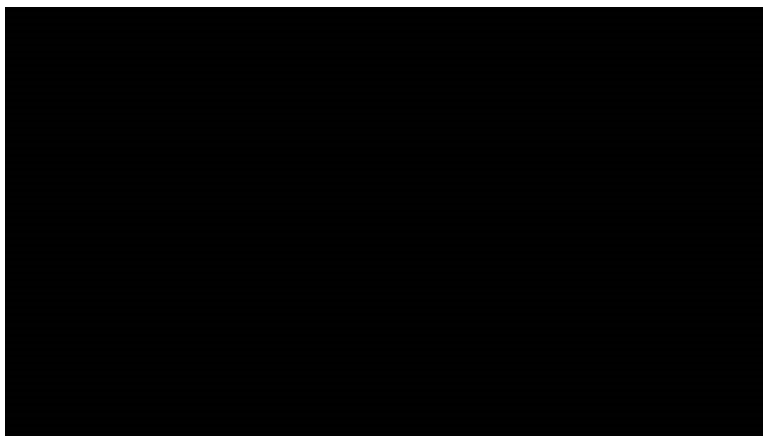
#### DOCETAKSEL

Wyniki badań odnalezionych dla DOC w zakresie OS wskazują, że w badaniu CodeBreakK200 przeżycie pacjentów stosujących DOC jest zbliżone z przeżyciem odnotowanym w pozostałych badaniach jedynie w początkowym czasie leczenia, zaś im dłuższy czas obserwacji, tym bardziej dane z badania CodeBreakK200 odbiegają od danych z pozostałych badań. W szczególności OS dla DOC z badania CodeBreakK200 jest wyższe od przeżycia raportowanego w badaniu SELECT-1, głównym źródle danych dotyczących efektywności DOC uwzględnionym w analizie pierwotnej.

**Wykres 11.**  
OS DOC – porównanie danych z odnalezionych badań



**Wykres 12.**  
Porównanie OS dla DOC z badania SELECT-1, badania CodeBreakK200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej



W badaniu CodeBreak200 pacjenci po progresji choroby mogli otrzymać SOT lub inną terapię anty-KRAS w ramach kolejnej linii terapii (taka informacja nie została odnotowana w przypadku badania SELECT-1 co oznacza, że najprawdopodobniej pacjenci z ramienia DOC nie mogli otrzymać żadnej celowanej terapii na tą mutację). Odsetek pacjentów spośród osób włączonych do badania, u których zastosowano inhibitor KRAS G12C w kolejnej linii leczenia po DOC, wyniósł 34% (26% pacjentów stosujących SOT i 8% pacjentów leczonych z zastosowaniem innych inhibitorów KRAS G12C). Biorąc pod uwagę fakt, że po niepowodzeniu terapii DOC w kolejnej linii leczonych było 42% pacjentów, udział inhibitorów KRAS G12C w kolejnej terapii wyniósł 81% (62% SOT oraz 19% pozostałe inhibitory KRAS G12C). Udział chemioterapii po niepowodzeniu DOC to mniej niż 30% spośród terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia. Zatem wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w ramieniu komparatora uwzględniają również skuteczność SOT, tylko stosowanego w dalszych liniach terapii. W konsekwencji wyniki odnośnie OS w ramieniu DOC z badania CodeBreak200 wydają się być zawyżone. Podkreślenie wymaga również fakt, iż w warunkach polskich SOT nie jest aktualnie finansowany, a więc skuteczność DOC prezentowana w badaniu CodeBreak200 nie odzwierciedla skuteczności tego leku w praktyce klinicznej w Polsce.

W konsekwencji w analizie przyjęto, że najlepsze odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej stosujących docetaksel opisane jest danymi z badania SELECT-1, wybranego do określenia OS DOC w pierwotnie przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

## SOTORASIB

Przeżycie całkowite dla sotorasibu odnotowane w badaniu CodeBreak200 również odbiegało od przeżycia całkowitego raportowanego w badaniu CodeBreak100.

### Wykres 13.

Porównanie OS dla SOT z badania CodeBreak100, badania CodeBreak200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej



W przypadku krzywych OS dla SOT nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności wyników badań źródłowych. Jednakże istotne jest podkreślenie faktu, że w obu badaniach CodeBreak występują

różnice pod względem charakterystyki pacjentów. A mianowicie, w badaniu CodeBreaK 100 włączano pacjentów, którzy leczeni byli uprzednio 1–3. liniami leczenia, natomiast w badaniu CodeBreaK 200 włączano dodatkowo pacjentów bardziej przeleczonych tj. powyżej 3. liniami leczenia i z gorszym rokowaniem wynikającym z obecności przerzutów do mózgu (OUN, 34% w badaniu CodeBreaK 200 i 23% w badaniu CodeBreaK 100). W konsekwencji analizę porównawczą przeprowadzono przy uwzględnieniu danych z obu odnalezionych źródeł. Szczegóły przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w sekcji poniżej.

Pierwotna [3] analiza kliniczna objęła wyniki badania jednoramiennego I/II fazy CodeBreaK 100 dla SOT. Ponadto do analizy klinicznej włączono porównanie pośrednie SOT vs DOC [REDACTED] w oparciu o dane pochodzące z badań randomizowanych CodeBreaK 100 oraz SELECT-1. Natomiast porównanie SOT z dodatkowym komparatorem (NIN + DOC) mogło mieć charakter wyłącznie jakościowy – do zestawienia wyników dla ww. terapii włączono badania CodeBreaK100 oraz badanie LUME-Lung1.

W ramach przeprowadzonych w niniejszym opracowaniu klinicznym prac zidentyfikowano publikację pełnotekstową oraz doniesienia konferencyjne raportujące wyniki badania randomizowanego III fazy CodeBreaK 200 dla porównania bezpośredniego SOT vs DOC [4–10].

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę wiarygodności badania randomizowanego CodeBreaK 200 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*. 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.

## ANALIZA PORÓWNAWCZA

Różnice w krzywych OS przekładają się na wyniki przeprowadzonego porównania obu interwencji w zakresie wartości HR. Z uwagi na brak mocy statystycznej badania CodeBreaK200 potrzebnej do zbadania wpływu SOT vs DOC na OS oraz dozwolony cross-over, wykazany w tym badaniu HR nie może zostać wprost wykorzystany w modelu. Dlatego też konieczne było wykonanie interpolacji wartości HR dla OS, dokonanego w oparciu o dostępne wartości HR dla PFS z badania CodeBreaK200 i HR dla PFS i OS z badania CodeBreaK100 oraz założeniu, że wartości HR z badania CodeBreaK200 znajdują się między wartościami HR z badania CodeBreaK100, a HR=1 odzwierciedlającym brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (dla PFS i OS).

**Tabela 25.**  
Porównanie SOT vs DOC – zestawienie HRs


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tabela 26.**  
Porównanie OS SOT vs DOC – wartość HR uwzględniona w analizie

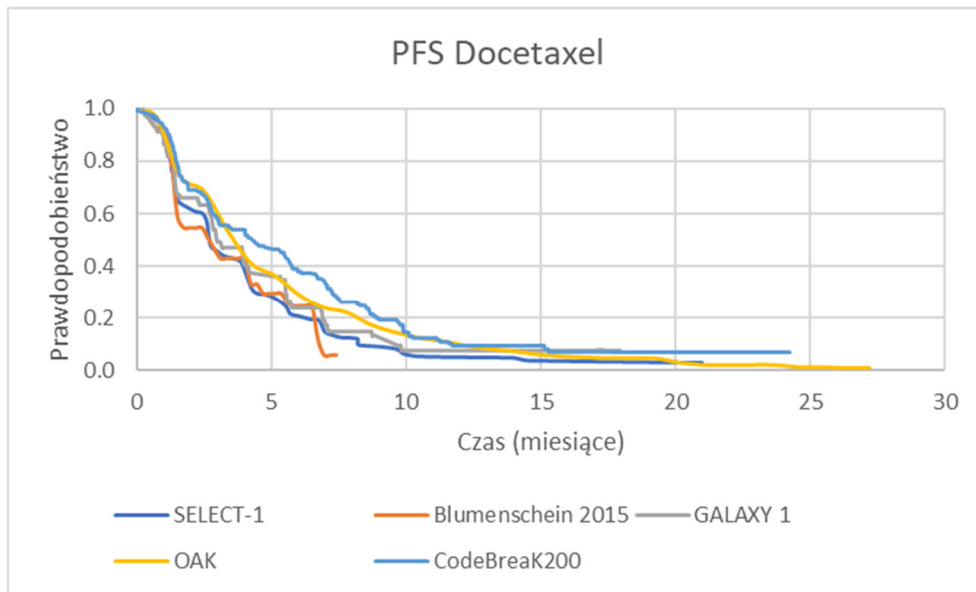
Parametr	HR [95% CI]

### 3.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby SOT i DOC

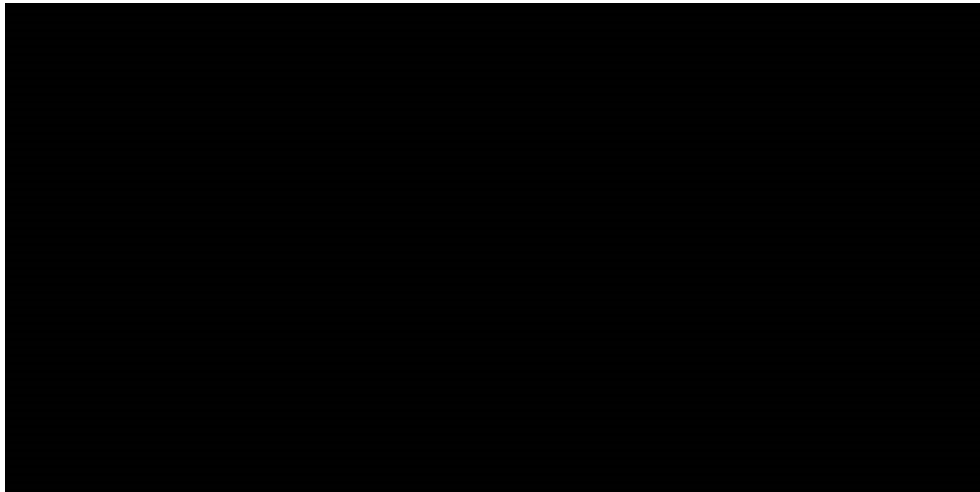
#### DOCETAKSEL

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby dla pacjentów stosujących docetaksel z odnalezionych badań klinicznych wraz z wartościami przeżycia wolnego od progresji uwzględnionymi w analizie pierwotnej.

**Wykres 14.**  
Porównanie PFS dla DOC z odnalezionych źródeł danych



**Wykres 15.**  
Porównanie PFS dla DOC z badania SELECT-1, badania CodeBreakK200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej



Analiza wykresów dla DOC wskazuje, iż przeżycie bez progresji choroby w badaniu CodeBreakK200 jest wyższe niż w badaniu SELECT-1 w pozostałych odnalezionych badaniach klinicznych. W celu zachowania spójności pomiędzy danymi dla PFS i danymi dla OS, w analizie zdecydowano się nie uwzględniać wyników badania CodeBreakK200 w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby dla DOC, a efektywność w tym zakresie modelowano w oparciu o dane z badania SELECT-1 (tak jak w przypadku OS). Poprawność przyjętego podejście jest potwierdzona również wynikami pozostałych badań dla docetakselu.



## SOTORASIB



Przeżycie bez progresji choroby wśród pacjentów leczonych SOT w badaniu CodeBreaK200 kształtuje się na podobnym poziomie, jak w badaniu CodeBreaK100. Mediana PFS dla SOT w badaniu CodeBreaK200 wyniosła 5,6 miesięcy. Mediana PFS dla SOT w przeprowadzonej dotychczas analizie w oparciu o wyniki badania CodeBreaK100 wyniosła 6,2 miesięcy (dane wyznaczone na podstawie danych z badania CodeBreaK100 dla punktu odcięcia – marzec 2021), natomiast mediana PFS dla SOT w badaniu CodeBreaK100 dla 2-letniego okresu obserwacji opublikowana w kwietniu 2022 wyniosła 6,3 miesięcy. Powyższe wartości mają odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej (Aneks B):

- w badaniu przeprowadzonym we Francji trwającym od grudnia 2020 r. do stycznia 2022 r. wśród 679 pacjentów, mediana PFS u pacjentów stosujących SOT na podstawie imiennego pozwolenia na stosowanie leku (549 pacjentów) wyniosła 7,5 miesięcy (mediana czasu obserwacji: 7,7 miesięcy [26],
- w badaniu obejmującym pacjentów z Brazylii, Izraela, Tajwanu oraz USA trwającym od stycznia 2021 r. do czerwca 2022 r. wśród 92 pacjentów, mediana PFS wyniosła 6,8 miesięcy (95% CI: 4,6 – 7,3 miesięcy) [15],
- w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wśród 89 pacjentów mediana PFS wyniosła 185 dni (95% CI: 171 – NA) [14].

## ANALIZA PORÓWNAWCZA

Wyniki badania CodeBreak200 w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby dla porównania SOT z DOC zaprezentowano poniżej (Tabela 27). Oceny wyników w zakresie PFS dokonała zaślepiona niezależna centralna komisja.

W analizie uwzględniono HR dla PFS uzyskany z badania CodeBreak200 (HR=0,66) w celu odzwierciedlenia różnic między analizowanymi interwencjami obserwowanych w randomizowanym badaniu klinicznym. W przeciwieństwie do wyników dotyczących przeżycia całkowitego, gdzie różnice w przeżyciu zostały zaburzone poprzez zbyt małą liczebność grup i umożliwienie pacjentom stosującym DOC *cross-over*, w przypadku PFS nie zachodzą dodatkowe czynniki wpływające na zniekształcenie różnic między analizowanymi interwencjami w tym zakresie.

Mając na uwadze wartość współczynnika HR uzyskaną w porównaniu pośrednim (██████████ w oparciu o dane z badań: CodeBreak100 oraz SELECT-1) podejście to należy uznać za konserwatywne – możliwe, że podejście to zaniża różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych pomiędzy SOT a DOC.

Tabela 27.  
Wyniki badania CodeBreak200 dla porównania SOT vs DOC w odniesieniu do PFS

Parametr	HR [95% CI]
PFS	0,66 [0,51; 0,86]

### 3.2.3. Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOT oraz DOC przyjęto na podstawie danych z badania CodeBreak200 prezentowanych w analizie klinicznej (rozdz. 2.3.4). W ramieniu NIN + DOC dane zaczerpnięto z badania LUME Lung-1. Zgodnie z założeniami modelu globalnego w analizie podstawowej uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występujące u co najmniej 5% pacjentów dla którejkolwiek z uwzględnionych w modelu interwencji.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 28.  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych		
	SOT	DOC	NIN + DOC
Biegunka	11,8%	2,0%	6,4%
Gorączka neutropeniczna	0,0%	5,3%	7,1%
Leukopenia	0,0%	0,0%	16,4%
Neutropenia	0,0%	11,9%	12,1%

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych		
	SOT	DOC	NIN + DOC
Zmęczenie	0,6%	6,0%	5,5%
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,0%	0,0%	32,1%
Zwiększenie aktywności ALT	7,7%	0,0%	7,8%
Zwiększenie aktywności AST*	3,0%	0,0%	3,4%

\* - zwiększenie aktywności AST uwzględnione zostało w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym zostało uwzględnione w wersji aktualnej, pomimo częstości jego występowania poniżej 5%

### 3.2.4. Porównanie SOT vs NIN+DOC

W pierwotnie przeprowadzonej analizie ekonomicznej względną efektywność NIN+DOC modelowano w oparciu o wartości HR wyznaczone dla porównania NIN+DOC vs DOC. Uzupełnienie analizy związane jest z opublikowaniem nowych danych dla SOT i nie wpływa na względną efektywność NIN+DOC w porównaniu z DOC. W konsekwencji w niniejszym dokumencie nie opisano danych uwzględnionych w obliczeniach dla porównania SOT vs NIN+DOC (opis danych przedstawiony jest w analizie pierwotnej). Różnice w wynikach dla porównania SOT vs NIN+DOC wynikają ze zmian danych dla porównania SOT vs DOC.

## 3.3. Koszty

[Redacted content]

### SOTORASIB

Cenę zbytu netto preparatu Lumykras® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

[Redacted content]

[Redacted content]

## POZOSTAŁE KOSZTY

W tabeli poniżej zestawiono zaktualizowane koszty uwzględnione w analizie (Tabela 30, Tabela 31).

W ramach niniejszych obliczeń dokonano aktualizacji pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie. Metodyka szacowania wszystkich kosztów pozostała spójna z metodyką przyjętą w analizie, której dotyczy niniejsza aktualizacja, a szczegółowy jej opis został zamieszczony w pierwotnym raporcie [24].

**Tabela 30.**  
Koszty leków uwzględnione w obliczeniach – koszt za jednostkę

Substancja czynna		
Docetaksel	0,79 zł	2,24 zł
Nintedanib	0,52 zł	0,85 zł
Filgrastym	1,03 zł / 1 mln j.	1,94 zł / 1 mln j.
Deksametazon		NFZ: 0,61 zł NFZ + pacjent: 0,80 zł
Kwas foliowy		0,00 zł*
Witamina B <sub>12</sub>		0,00 zł
Pemetreksed	0,42 zł	3,10 zł
Winorelbina	2,06 zł	5,70 zł
Gemcytabina	0,05 zł	0,10 zł

\*preparaty nierefundowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu

**Tabela 31.**  
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Moment naliczania kosztów	SOT	DOC	NIN + DOC
Podanie leków	W każdym 1-tygodniowym cyklu	0,00 zł	130,00 zł	0,00 zł
Monitorowanie	Przed progresją	31,09 zł	75,26 zł	75,26 zł
	Po progresji	31,09 zł	31,09 zł	31,09 zł
Działania niepożądane	Jednorazowo na początku leczenia	956,12 zł	1 342,39 zł	4 884,31 zł
Kolejna linia terapii <sup>a</sup>	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	4984,26 zł / 6 092,67 zł	2 990,56 zł / 3 655,60 zł	2 990,56 zł / 3 655,60 zł
Opieka terminalna	Jednorazowo w chwili zgonu		10 720,65 zł	

a) koszty uwzględniają odsetek pacjentów leczonych aktywnie w ramach kolejnej linii terapii (50% dla SOT, 30% dla DOC i NIN + DOC) ceny realne / ceny oficjalne

**Tabela 32.**  
Szczegółowa wycena poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w obliczeniach

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia
Zmniejszona liczba neutrofilii	7 349,97 zł
Leukopenia	2 324,05 zł
Biegunka	3 642,33 zł
Duszności	2 278,36 zł
Zmęczenie	75,00 zł
Gorączka neutropeniczna	7 349,97 zł
Zwiększenie aktywności ALT	4 099,28 zł
Zwiększenie aktywności AST	4 099,28 zł
Neutropenia	7 349,97 zł
Wysięk opłucnowy	3 246,21 zł
Zapalenie płuc	4 199,24 zł

### 3.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości zostały zdefiniowane w analizie pierwotnej. Jako że dane dotyczące efektywności interwencji uległy zmianie, poniżej przedstawiono zaktualizowane scenariusze analizy wrażliwości uwzględniające modyfikację założeń analizy podstawowej.

Ze względu na niewielki wpływ na wyniki analizy nie przeprowadzono aktualizacji obliczeń dla następujących scenariuszy analizy (w przypadku scenariuszy dotyczących efektywności przeprowadzono alternatywne analizy wrażliwości):

- scenariusze Ch-1 – Ch-8 dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów,
- scenariusze E1-E7 dotyczące efektywności SOT i DOC – scenariusze zmodyfikowano tak, żeby odzwierciedlały zmienność aktualnych wartości uwzględnionych w modelu; tam, gdzie modyfikacji ulegały wartości/sposób obliczeń bezpośrednio związany z wynikami badania CodeBreak100, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń:
  - scenariusz E1 – nieaktualny, biorąc pod uwagę aktualną analizą podstawową,
  - Scenariusz E2 – nieaktualny, biorąc pod uwagę aktualną analizą podstawową,
  - scenariusz E3 – rozkład prawdopodobieństwa dla OS i PFS – [REDACTED]
  - scenariusz E4 – rozkład prawdopodobieństwa dla OS i PFS – [REDACTED]
  - scenariusz E5 - nieaktualny, biorąc pod uwagę aktualną analizą podstawową,
  - scenariusz E7 - - nieaktualny, biorąc pod uwagę aktualną analizą podstawową,
  - scenariusz E9 – scenariusz dodany, uwzględniający efektywności analizowanych interwencji jak w analizie pierwotnej;
- scenariusz K1 modyfikujący założenia dotyczące TTD dla SOT – w badaniu CodeBreak200 nie są dostępne dane pozwalające na przeprowadzenie tego typu obliczeń,
- scenariusz K2 – uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu DOC w oparciu o dane z badania LUME Lung-1 – w badaniu CodeBreak200 dostępne są dane bezpośrednio porównujące częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOT i DOC.

**Tabela 33.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
H	Horyzont [REDACTED]	10 lat	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Settings</i> Komórka E7
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Settings</i> Komórki E10, E11
[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]

Zgodnie z przyjętą metodyką wyniki w zakresie efektów zdrowotnych dla porównania SOT vs DOC są jednocześnie wynikami dla porównania SOT vs PMX.

[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]	[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 text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

### 3.5.2. Analiza probabilistyczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

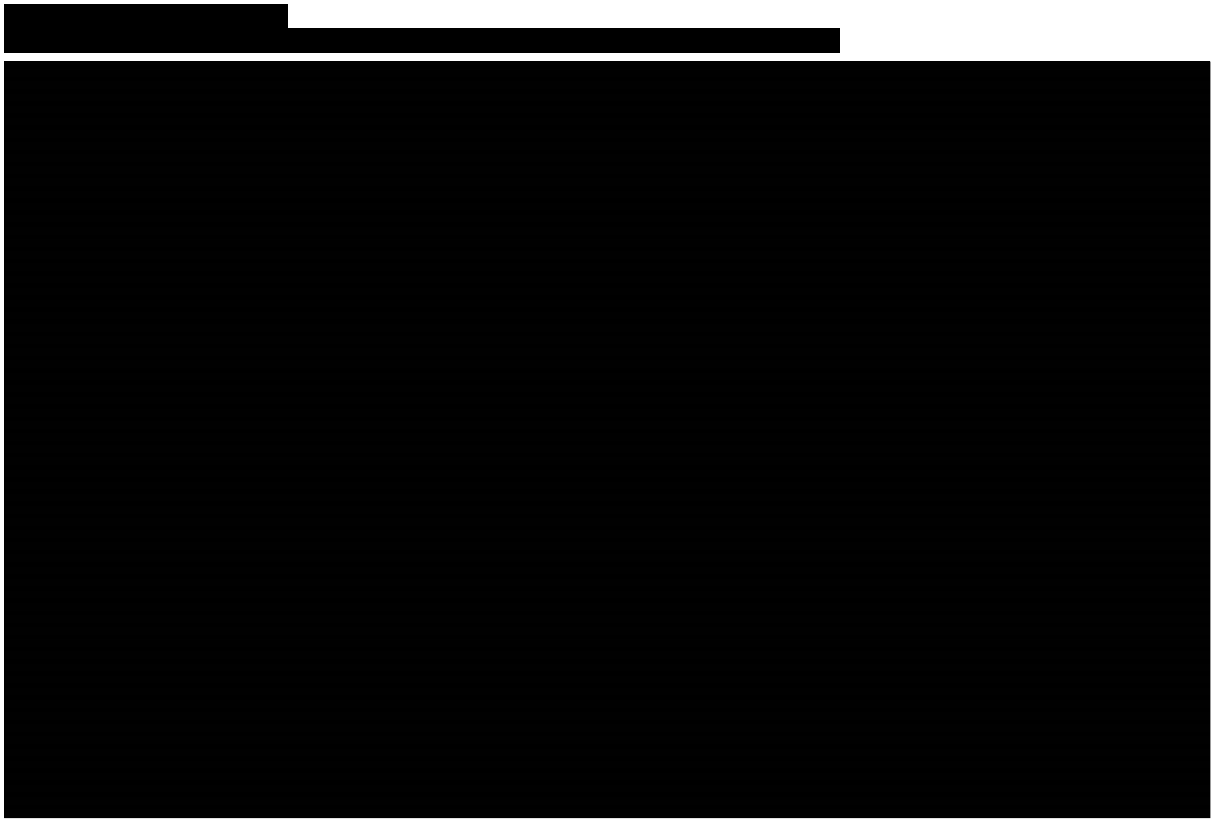
[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









## PODSUMOWANIE

### *SOT vs DOC*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### *SOT vs PMX*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

### **SOT vs NIN + DOC**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **3.6. Wnioski**

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie sotorasibu w populacji docelowej daje możliwość wydłużenia przeżycia oraz przeżycia skorygowanego jakością o około [REDACTED] w porównaniu z DOC i PMX oraz o około [REDACTED] w porównaniu z NIN + DOC. Jednocześnie SOT jest terapią droższą niż DOC oraz NIN + DOC, [REDACTED]

[REDACTED]

Sotorasib jako pierwszy lek zarejestrowany przez EMA i FDA w terapii dorosłych pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, stanowi opcję terapeutyczną pozwalającą na znaczną poprawę rokowania u pacjentów z NDRP i stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, dla których nie jest dostępna obecnie żadna inna terapia ukierunkowana molekularnie, a jedyną dostępną opcją terapeutyczną pozostaje niespecyficzną i wysoce toksyczna chemioterapia, której skuteczność jest ograniczona, a co równie istotne z perspektywy pacjentów jej działania niepożądane (tj. np. polineuropatia) wpływają na ich jakość życia i zdolność do samodzielnego funkcjonowania również długo po zakończeniu chemioterapii.

## 4. Analiza wpływu na budżet

### 4.1. Wprowadzenie

Metodyka przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, w szczególności obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej, nie uległy zmianie względem analizy pierwotnej [28]. Szczegółowe omówienie różnic pomiędzy programem lekowym złożonym w ramach wniosku o finansowaniu SOT, a programem lekowym uzgodnionym z MZ przedstawiono w piśmie z odpowiedziami na wymagania minimalne AOTMiT. Zmiany w zapisach proponowanego programu lekowego względem programu złożonego wraz z wnioskiem wprowadzone na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia mają minimalny wpływ na wyniki niniejszej analizy, w związku z czym odstąpiono od modyfikacji oszacowania liczebności populacji docelowej. W analizie wpływu na budżet zaktualizowane zostały wartości kosztów jednostkowych (analogicznie jak w analizie ekonomicznej) oraz przepływy pacjentów wynikające z efektywności analizowanych interwencji. W konsekwencji odstąpiono od szczegółowego opisu danych wejściowych. [REDACTED]

W ramach uzupełnienia analizy uwzględniono PMX oraz CHT opartą na pochodnych platyny wśród komparatorów dodatkowych. Ze względu na wyższe koszty wymienionych interwencji względem DOC, w analizie wpływu na budżet przyjęto podejście konserwatywne i nie uwzględniono ich w obliczeniach, uzyskując tym samym przeszacowane wyniki inkrementalne płatnika publicznego.

### 4.2. Populacja docelowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





#### 4.4. Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

#### 4.5. Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

## 4.7. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Lumykras® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie SOT w populacji docelowej pozwoli na poprawę rokowania u pacjentów z NDRP i stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, dla których nie jest dostępna obecnie żadna inna terapia celowana. Dodatkowo, finansowanie ze środków publicznych SOT umożliwi pacjentom zachowanie dobrej jakości życia w dłuższym czasie w porównaniu do CHT. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Analiza racjonalizacyjna

W wyniku aktualizacji skuteczności terapii SOT przewidywane w analizie wpływu na budżet wydatki inkrementalne spadły, w porównaniu do wcześniejszych wyliczeń. Zatem rozwiązanie zaproponowane w złożonej wcześniej analizie racjonalizacyjnej [29] w całości pokrywają oszacowane w niniejszym opracowaniu wydatki inkrementalne. W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji analizy racjonalizacyjnej.

## 6. Bibliografia

1. Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | ESMO. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> (3.3.2023).
2. Jakubiak K. (2023) TOP 10 ONKO, czyli które leki onkologiczne najbardziej zasługują na refundację. Dostęp: <https://www.mzdrowie.pl/leki/top-10-onko-czyli-ktore-leki-onkologiczne-najbardziej-zasluguja-na-refundacje/> (9.3.2023).
3. ██████████ Analiza kliniczna. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting.
4. Reck M, Spira A, Besse B, Wolf J, Skoulidis F, Borghaei H, Goto K, Park K, Griesinger F, Felip E, Boyer M, Barrios CH, Goss G, Yang H, Obiozor C, i in. (2020) 1416TiP CodeBreak 200: A phase III multicenter study of sotorasib (AMG 510), a KRAS(G12C) inhibitor, versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS p.G12C mutation. *Annals of Oncology* 31:S894–S895.
5. clinicaltrialsregister.eu. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC Subjects With Mutated KRAS p.G12C. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003582-18/PL>.
6. (2022) CodeBreak 200 Phase III Trial: Sotorasib vs Docetaxel for Patients With Previously Treated Advanced NSCLC With KRAS G12C Mutation (CCO Independent Conference Coverage of the 2022 ESMO Annual Meeting). *Clinical Care Options*.
7. M. Johnson, De Langen J, Waterhouse DM. (2022) LBA10 - Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study (Presidential Symposium III). *Annals of Oncology* 33(7):S808–S869.
8. Reck M, Spira A, Besse B, Wolf J, Skoulidis F, Borghaei H, Goto K, Park K, Griesinger F, Font EF, Boyer M, Barrios CH, Goss G, Yang H, Obiozor C, i in. (2021) MO01.32 CodeBreak 200: A Phase 3 Multicenter Study of Sotorasib, a KRAS(G12C) Inhibitor, versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS p.G12C Mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 16(1):S29.
9. clinicaltrials.gov. Study to Compare AMG 510 „Proposed INN Sotorasib” With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303780>.
10. Langen AJ de, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans A-MC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim S-W, Linardou H, Novello S, Wekken AJ van der, i in. (2023) Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 0(0):
11. 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).
12. 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).
13. 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).
14. Julve M, Kennedy O, Lindsay C, Walters-Davies R, Button MR, Steele N, McGeogh A, Georgiou A, Goranov B, Farrugia D, Gorf L, Remer M, Shah R, Bajjal S, Gennatas S, i in. (2022) 1116P United Kingdom real-world experience of sotorasib in KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer: A British thoracic oncology group review. *Annals of Oncology* 33:S1061–S1062.
15. Awad M, Palizzari G, Stevenson JP. (2022) 989P - Sotorasib in advanced KRAS p.G12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety and efficacy data from the global expanded access program (EAP). *Annals of Oncology* 33(suppl 7):S448–S554.
16. 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.
17. 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.
18. Ruppert A-M, Beau-Faller M, Debieuvre D, Ouafik L, Westeel V, Rouquette I, Mazières J, Bringuier P-P, Monnet I, Escande F, Ricordel C, Merlio J-P, Janicot H, Lemoine A, Foucher P, i in. (2020) Outcomes of Patients With Advanced NSCLC From the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique Biomarkers France Study by KRAS Mutation Subtypes. *JTO Clinical and Research Reports* 1(3):100052.

19. Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, Graziano P, Minari R, Bono F, Sapino A, Manotti L, Troncione 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.
20. 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.
21. 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:.
22. NICE. (2022) Single Technology Appraisal Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10639/documents/committee-papers>.
24. ██████████ Analiza ekonomiczna. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting.
25. Odpowiedź na pismo AOTMiT.
26. Cadranet J, Quantin X, Girard N, Barlesi F, Auliac JB, Couraud S, Flandin A-CM, Pabst L, Rieux C, Curcio H, Gille R, Métivier A-C, Becht C, Bylicki O, Tomasini P, i in. (2022) 1121P Real-world (RW) data from the sotorasib French pre-market authorization early access program in patients (pts) with KRASG12C driven metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Clinical characteristics. *Annals of Oncology* 33:S1063–S1064.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r> (12.7.2022).
28. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting.
29. ██████████ Analiza racjonalizacyjna. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C.
30. clinicaltrials.gov. (2022) Assessment and Follow-up of Patients With KRAS G12C-mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Sotorasib as Part of the French Early Access Program (ATU) NCT05273047. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05273047> (11.12.2022).

## 7. Spis tabel i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Skrócona ocena wiarygodności badania CodeBreak 200 wg skali Cochrane (RoB2) .....	15
Tabela 2.	Charakterystyka badania CodeBreak 200 [4–10] .....	15
Tabela 3.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	21
Tabela 4.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	22
Tabela 5.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	22
Tabela 6.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	25
Tabela 7.	Kolejne terapie dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	26
Tabela 8.	Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	27
Tabela 9.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia oraz stan sprawności wg ECOG dla odpowiedzi na leczenie dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	27
Tabela 10.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	27
Tabela 11.	Zmniejszenie rozmiaru guza dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	28
Tabela 12.	Zdarzenia niepożądane dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	30
Tabela 13.	Najczęściej raportowane* zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	31
Tabela 14.	Najczęściej raportowane* zdarzenia niepożądane dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	33
Tabela 15.	Utrata z badania dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	34
Tabela 16.	Czas do pogorszenia jakości życia i objawów klinicznych mierzonych kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	35
Tabela 17.	Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany wyników kwestionariuszy oceny jakości życia w 12. tyg <sup>a</sup> . terapii względem wartości wyjściowych dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	35
Tabela 18.	Średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia EORTC-QLQ-C30 uwzględniająca wszystkie oceny <sup>a</sup> względem wartości wyjściowych dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C .....	35
Tabela 19.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1 .....	39
Tabela 20.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1 .....	39
Tabela 21.	Ocena homogeniczności badania CodeBreak200 i LUME-Lung1 w zakresie wyników w grupie kontrolnej (DOC) .....	40
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce .....	40
Tabela 23.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania SOT vs NIN + DOC – zestawienie wyników w populacji pacjentów z NDRP objętych refundacją NIN + DOC w Polsce .....	41







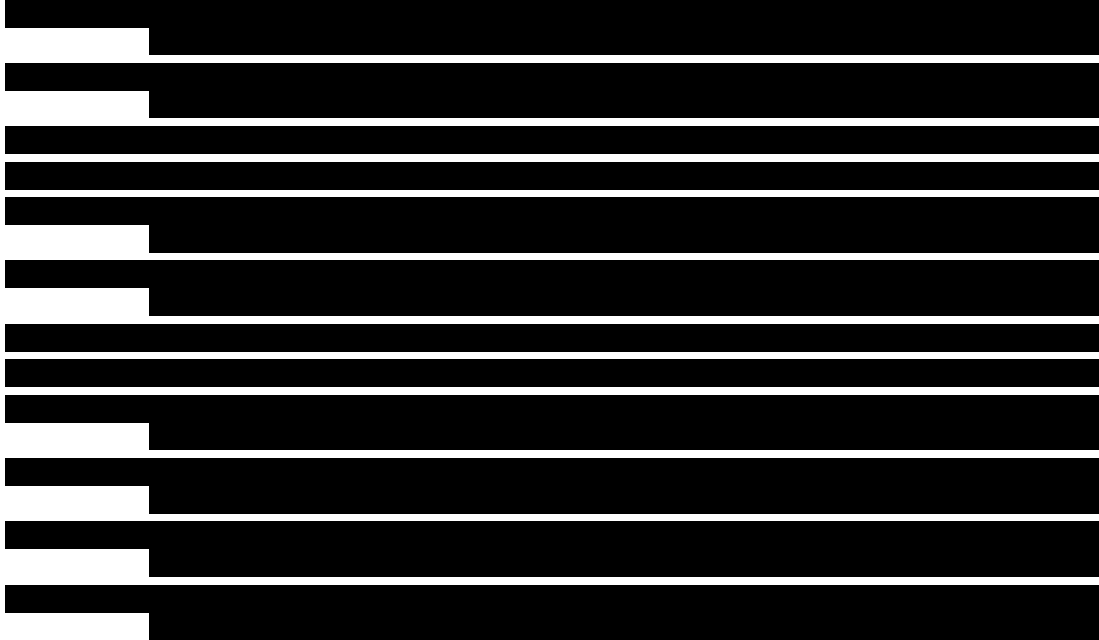
## WYKRESY

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	22
Wykres 2.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	24
Wykres 3.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	25
Wykres 4.	Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na linie leczenia oraz stan sprawności wg ECOG da odpowiedzi na leczeni dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	27
Wykres 5.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	28
Wykres 6.	Zmniejszenie rozmiaru guza dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	28
Wykres 7.	Czas do pogorszenia jakości życia i objawów klinicznych mierzonych kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	36
Wykres 8.	Średnia zmiana globalnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego oraz duszności względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	36
Wykres 9.	Średnia zmiana w odniesieniu do objawu duszności względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	36
Wykres 10.	Zmiana w odniesieniu do objawu kaszlu i bólu w klatce piersiowej w 12. tyg. terapii względem wartości wyjściowej mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC13 dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C.....	37
Wykres 11.	OS DOC – porównanie danych z odnalezionych badań.....	44
Wykres 12.	Porównanie OS dla DOC z badania SELECT-1, badania CodeBreaK200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej.....	44
Wykres 13.	Porównanie OS dla SOT z badania CodeBreaK100, badania CodeBreaK200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej.....	45
Wykres 14.	Porównanie PFS dla DOC z odnalezionych źródeł danych.....	48
Wykres 15.	Porównanie PFS dla DOC z badania SELECT-1, badania CodeBreaK200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej.....	48
Wykres 16.	Porównanie PFS dla SOT z badania CodeBreaK100, badania CodeBreaK200 oraz przeżycia całkowitego modelowanego w analizie pierwotnej.....	49





Wykres 29. Czas trwania terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie 436)..... 93



# Aneks A. Wyniki analizy klinicznej

## A.1. Ocena wiarygodności badań

### A.1.1. Ocena wiarygodności badania CodeBreaK200

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	CodeBreaK 200
<b>Projekt badania</b>	
<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
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	SOT Komparator: DOC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	
	1° 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] = 0,66 [0,51; 0,86]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<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)
<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 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 w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na:	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 vs &gt;2),</li> <li>• rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka),</li> <li>• przerzuty do OUN w wywiadzie (tak vs nie)</li> </ul> Randomizacja oraz alokacja pacjentów poprzez system interaktywnych odpowiedzi (IRT; ang. <i>interactive response system</i> )	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<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?		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?	Wystąpiły zmiany w interwencji ( <i>cross-over</i> pacjentów z ramienia SOT do DOC), które są zgodne z protokołem badania	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	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 (wszyscy pacjenci)	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?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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) zgodnie z kryteriami 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?	Badanie otwarte	T
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?	Nie, w przypadku I-rzędowego punktu końcowego (progresja choroby lub zgon)	N
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 niezasłепione 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...		
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. Pomiar punktu końcowego był obiektywny (ocena przez niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.)	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

## A.1.2. Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej

Tabela 46.

Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego dotyczącego efektywności rzeczywistej

Ocena	Julve 2021	Awad 2022	Cadranel 2022
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	0	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0	1	1

Ocena	Julve 2021	Awad 2022	Cadranel 2022
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	0
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1	1	0
<b>Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)</b>	<b>4/8</b>	<b>7/8</b>	<b>4/8</b>

## A.2. Pozostałe wyniki badania CodeBreakK200

### A.2.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 47.

Ekspozycja na leczenie dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Punkt końcowy	SOT		DOC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
<b>Czas trwania terapii</b>	171	20 tyg. (0,4–11)	174	12 tyg. (3–101)

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

Tabela 48.

Przepływ pacjentów dla porównania SOT vs DOC w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Odsetek pacjentów	SOT	DOC
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Zrandomizowanych do badania</b>	171/171 (100%)	174/174 (100%)
<b>Którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii</b>	169/171 (99%)	151/174 (87%)
<b>Którzy kontynuowali przypisaną terapię w momencie <i>cut-off</i></b>	22/171 (13%)	7/174 (4%)
<b>Którzy zakończyli terapię</b>	0/171 (0%)	1/174 (1%)

Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

# Aneks B. Efektywność rzeczywista terapii SOT

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących efektywności rzeczywistej potwierdzają skuteczność aktywność terapeutyczną SOT wykazaną w badaniach klinicznych CodeBreak. Co więcej, dane z badań obserwacyjnych dostarczają także dowodów na równą skuteczność SOT w terapii pacjentów zarówno w lepszym (ECOG równy 0–1) jak i gorszym (ECOG równy 2) stanie sprawności.

**Tabela 49.** Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dotyczących stosowania SOT w terapii pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C

Kryterium	Julve 2021 [14]	Awad 2022 [15]		Cadranel 2022 [26, 30]
		Badanie 436	Badanie 442	
<b>Metodyka badania</b>				
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie obserwacyjne retrospektywne	Badanie obserwacyjne prospektywne, program rozszerzonego dostępu ( <i>Expanded Access Program</i> )		Badanie obserwacyjne prospektywne, program wczesnego dostępu ( <i>Early Access Program</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>nATU (program dostępu indywidualnego) od grudnia 2020 roku</li> <li>cATU (program dostępu grupowego) od czerwca 2021 roku</li> </ul>
<b>Kraje</b>	Wielka Brytania	Brazylia, Izrael, Tajwan, USA	Włochy, Hiszpania	Francja
<b>Kryteria włączenia pacjentów</b>	Dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, uprzednio leczeni	Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, ze stanem sprawności ECOG ≤2, przerzutami do mózgu (leczonymi lub stabilnymi nieleczonymi), dla których wyczerpano inne opcje opieki standardowej		Dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, uprzednio leczeni ≥1 linią terapii systemowej
<b>Liczba włączonych pacjentów</b>	89	92	45	679 <sup>a</sup> nATU: 130 cATU: 549
<b>Okres obserwacji: mediana [IQR]</b>	bd	bd	bd	nATU: 7,7 mies. [1,9; 11,3] cATU: 4,0 mies. [0,2; 5,7]
<b>Parametry podlegające ocenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Odpowiedź na leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Metody testowania mutacji KRAS p.G12C</li> <li>• Czas trwania terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo terapii<sup>e</sup></li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)<sup>e</sup></li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)<sup>e</sup></li> <li>• Odpowiedź na leczenie<sup>e</sup></li> <li>• Czas trwania terapii<sup>e</sup></li> </ul>



Kryterium	Julve 2021 [14]	Awad 2022 [15]		Cadranel 2022 [26, 30]	
		Badanie 436	Badanie 442		
Ocena wiarygodności w skali NICE	4/8	7/8		4/8	
<b>Charakterystyka pacjentów</b>					
Wiek w latach: mediana (zakres)	67 (bd)	67,5 (44–87)	65,0 (44–85)	65,5 IQR:[35,9–87,7]	
Płeć męska (%)	34%	42%	49%	59%	
Palenie tytoniu (%)	Nigdy	bd	7%	0%	4% <sup>b</sup>
	Obecnie	bd	12%	22%	81% <sup>b</sup>
	W przeszłości	bd	82%	78%	15% <sup>b</sup>
Typ histologiczny NDRP (%)	Gruczolakorak	bd	bd	bd	95% <sup>c</sup>
	Inny	bd	bd	bd	5% <sup>c</sup>
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	72%	13%	27%	20%
	1		61%	62%	61%
	2	bd	26%	11%	17%
	3	bd	nd	nd	2%
Poziom ekspresji PD-L1 (%)	<1%	42%	bd	bd	39%
	≥1 i <50%	37%	bd	bd	31%
	≥50%	21%	bd	bd	22%
	Nieokreślony	bd	bd	bd	8%
Obecność przerzutów (%)	Mózg	13%	38%	29%	bd
	Wątroba	bd	19%	7%	bd
	Kości	bd	42%	40%	bd
Główna lokalizacja przerzutów (%)	Płuca	bd	bd	bd	51%
	Kości	bd	bd	bd	39%
	OUN	bd	bd	bd	32%
	OUN (aktywne)	bd	bd	bd	11%
	Węzły chłonne poza klatką piersiową	bd	bd	bd	21%
	Opłucna	bd	bd	bd	19%
	Nadnercza	bd	bd	bd	16%
	Wątroba	bd	bd	bd	12%
Linia leczenia w ramach której stosowano SOT (%)	2	bd	bd	bd	49% <sup>d</sup>
	3	bd	bd	bd	30% <sup>d</sup>
	≥4	bd	bd	bd	21% <sup>d</sup>
Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana (zakres)	2 (1–6)	2 (0–7)	2 (0–4)	nATU: 2 (bd) cATU: 1 (bd)	
Wcześniejsza terapia (%)	Wyłącznie chemioterapia	bd	bd	bd	15%

Kryterium	Julve 2021 [14]	Awad 2022 [15]		Cadranel 2022 [26, 30]
		Badanie 436	Badanie 442	
Chemioterapia oparta na związkach platyny	bd	96%	84%	bd
Chemioterapia + immunoterapia	bd	bd	bd	81%
Wyłącznie immunoterapia	bd	bd	bd	5%
Terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1	bd	91%	80%	bd
Terapia anty-VEGF	bd	20%	2%	bd
Terapia inhibitorem KRAS p.G12C	bd	4%	0%	bd
Immunoterapia bezpośrednio przed terapią SOT	bd	bd	bd	51%

cATU – program dostępu grupowego (fr. *autorisation temporaire d'utilisation de cohorte*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); nATU – program dostępu indywidualnego (fr. *autorisation temporaire d'utilisation nominative*)

a) SOT otrzymało 651 pacjentów.

b) Dane dla 678 pacjentów.

c) Dane dla 676 pacjentów.

d) Dane dla 651 pacjentów.

e) Badanie w trakcie rekrutacji, aktualnie dostępne wyłącznie wyniki dla czasu trwania terapii.

Tabela 50.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS/OS [95% CI]
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>			
Julve 2021	bd	89	6,1 mies. [5,6; NR]
Badanie 436	bd	92	6,7 mies. [4,6; 8,3]
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
Julve 2021	bd	89	8,5 mies. [6,9; NR]
Badanie 436	bd	92	bd <sup>a</sup>

a) Dane niedojrzałe.

Tabela 51.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie 436)

Podgrupa	N	Mediana PFS [95% CI]
Ogółem	92	6,7 mies. [4,6; 8,3]
Wiek	<65 lat	36 3,7 mies. [2,3; 6,2]
	≥65 lat	56 9,0 mies. [6,9; 11,8]
Przerzuty do mózgu	Nie	57 7,1 mies. [3,9; 9,6]
	Tak	35 5,9 mies. [3,1; 7,7]

Podgrupa	N	Mediana PFS [95% CI]	
Stan sprawności wg ECOG	0	12	6,4 mies. [2,7; 12,8]
	1	56	7,1 mies. [3,6; 9,0]
	2	24	6,5 mies. [3,4; 9,1]
Liczba wcześniejszych linii leczenia przeciwnowotworowego	1	32	5,9 mies. [3,1; 7,7]
	2	31	8,3 mies. [6,3; 9,7]
	>2	28	6,7 mies. [3,6; 9,4]

Mediana okresu obserwacji: bd.

Tabela 52.

Odpowiedź na leczenie dla terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Julve 2021)

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	31/89 (35%)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) <sup>a</sup>	56/89 (63%)
Całkowita odpowiedź (CR)	0/89 (0%)
Częściowa odpowiedź (PR)	31/89 (35%)
Choroba stabilna (SD)	25/89 (28%)
Progresja choroby (PD)	14/89 (16%)
Inna odpowiedź	19/89 (21%)

Mediana okresu obserwacji: bd.

a) W publikacji nie podano definicji.

Tabela 53.

Zdarzenie niepożądane (AE) dla terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	n/N (%)
AE ogółem	Julve 2021	Ogółem	39/89 (44%) <sup>a</sup>
AE ≥3. stopnia	Julve 2021	Ogółem	8/89 (9%)
AE 4. stopnia	Julve 2021	Ogółem	1/89 (1%) <sup>b</sup>
AE prowadzące do redukcji dawki	Julve 2021	Ogółem	17/89 (19%)
AE związane z leczeniem	Awad 2022	Ogółem	89/137 (65%)
		Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	36/52 (69%)
		Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	45/68 (66%)
AE związane z leczeniem ≥3. stopnia	Awad 2022	Ogółem	32/137 (23%)
		Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	21/52 (40%)
		Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	10/68 (15%)
AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania terapii	Awad 2022	Ogółem	10/137 (7%)
		Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	6/52 (12%)
		Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	3/68 (4%)
AE związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji dawki	Awad 2022	Ogółem	36/137 (26%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	n/N (%)
SAE związane z leczeniem	Awad 2022	Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	6/52 (12%)
		Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	3/68 (4%)
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	Awad 2022	Ogółem	1/137 (1%) <sup>c</sup>
		Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	1/52 (2%) <sup>c</sup>
		Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	0/68 (0%)

Mediana okresu obserwacji: bd.

a) Najczęściej występujące AE stanowiła biegunka 30/89 (34%).

b) AE 4. stopnia stanowiła trombocytopenia.

c) Przyczyną zgonu było ogólne zapalenie płuc.

Tabela 54.

Najczęściej raportowane\* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dla terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Awad 2022)

Punkt końcowy	Populacja	Niezależnie od stopnia ciężkości	≥3. stopnia
		n/N	n/N
Biegunka	Ogółem	36/137 (26%)	3/137 (2%)
Nudności	Ogółem	18/137 (13%)	1/137 (1%)
Wzrost stężenia ALP	Ogółem	14/137 (10%)	4/137 (3%)
	Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	bd	3/52 (6%)
	Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	bd	1/68 (2%)
Wzrost stężenia ALT	Ogółem	14/137 (10%)	7/137 (5%)
	Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	bd	6/52 (12%)
	Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	bd	1/68 (2%)
Wzrost stężenia AST	Ogółem	14/137 (10%)	7/137 (5%)
	Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	bd	7/52 (14%)
	Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	bd	0/68 (0%)
Wymioty	Ogółem	12/137 (9%)	0/137 (0%)
Spadek apetytu	Ogółem	10/137 (7%)	0/137 (0%)
Zmęczenie	Ogółem	10/137 (7%)	1/137 (1%)
Anemia	Ogółem	8/137 (6%)	0/137 (0%)
Wzrost stężenia GGT	Ogółem	7/137 (5%)	5/137 (4%)
	Immunoterapia ≤3 mies. przed terapią SOT	bd	5/52 (10%)
	Immunoterapia >3 mies. przed terapią SOT	bd	1/68 (2%)
Polekowe uszkodzenie wątroby	Ogółem	7/137 (5%)	4/137 (3%)

ALP – fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotranspeptydaza.

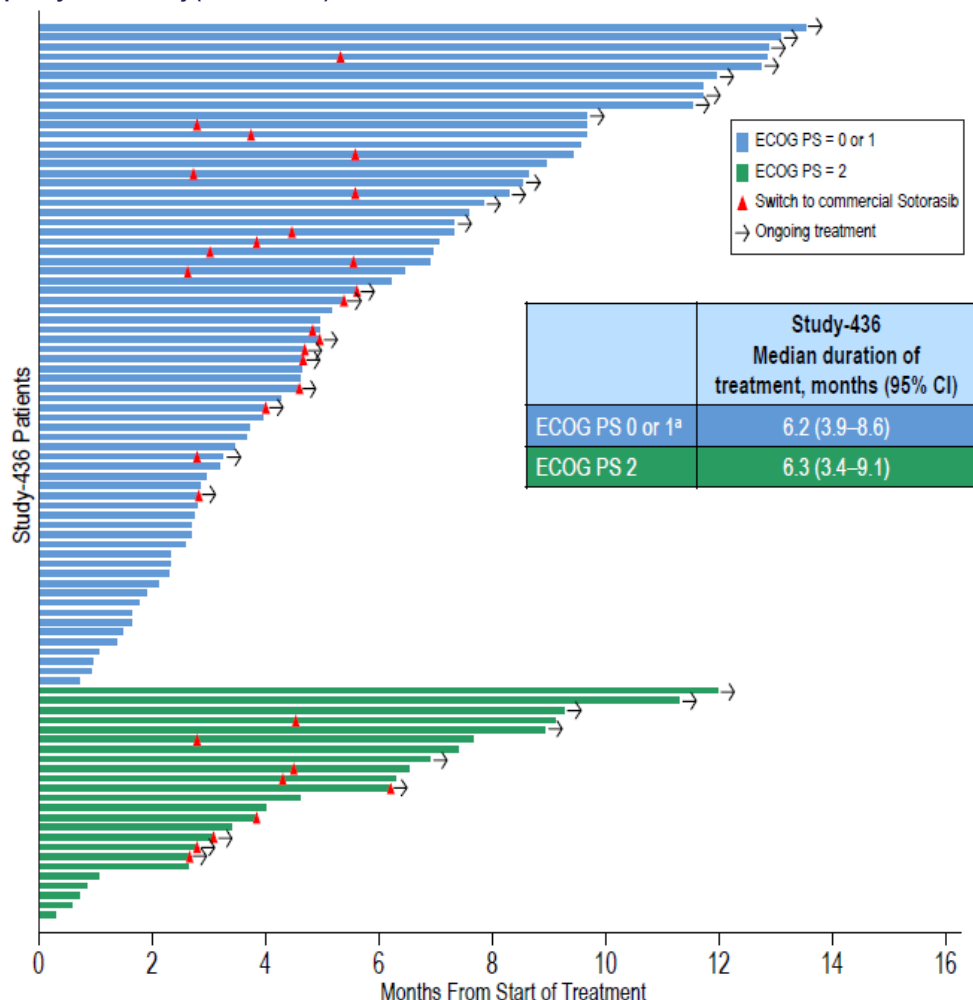
\* AE związane z leczeniem niezależnie od stopnia ciężkości raportowane dla ≥5% pacjentów.

**Tabela 55.**  
Ekspozycja na leczenie dla terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Populacja	Mediana okresu obserwacji	Czas trwania terapii SOT	
			N	Mediana [95% CI]
Julve 2021	Ogółem	bd	89	bd
Awad 2022	Badanie 436	ECOG 0–1	68	6,2 mies. [3,9; 8,6]
	Badanie 436	ECOG 2	24	6,3 mies. [3,4; 9,1]
	Badanie 442	Ogółem	45	bd
Cadranel 2022	nATU	7,7 mies.	130	7,5 mies. [1,5–11,3]
	cATU	4,0 mies.	549	3,5 mies. [0,2–5,7]

cATU – program dostępu grupowego (fr. *autorisation temporaire d'utilisation de cohorte*); nATU – program dostępu indywidualnego (fr. *autorisation temporaire d'utilisation nominative*)

**Wykres 29.**  
Czas trwania terapii SOT u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie 436)



Mediana okresu obserwacji: bd.  
Źródło: Awad 2022 [15].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]