



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Lumykras (sotorasib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)  
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.74.2022

Data ukończenia: 30.03.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>ALK</b>	Kinaza chłoniaka anaplastycznego, (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DCR</b>	Wskaźnik kontroli choroby
<b>DOC</b>	Docetaksel
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>DRP</b>	Drobnokomórkowy rak płuc
<b>ECOG</b>	Skala do oceny sprawności ogólnej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GEM</b>	Gemcetybina
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IRT</b>	Ukrycie kodu randomizacji: system interaktywnych odpowiedzi (ang. interactive response system)
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention to treat)

<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>KRAS</b>	Gen z rodziny RAS (ang. Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301)
<b>LY</b>	Lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MPZ</b>	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Modified Intention to Treat Analysis)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>Nd</b>	Nie dotyczy
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGS</b>	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencing)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIN</b>	Nintedanib
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>ob</b>	Okres obserwacji
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. Overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. Overall survival)
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. Programmed death protein 1 ligand)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PMX</b>	Pemetreksed
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RDI</b>	Względna intensywność dawki (ang. Relative dose intensity)
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. Partial response)
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. Randomized controlled trial)
<b>ROS1</b>	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1)
<b>TRAE</b>	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)

<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOT</b>	Sotorasib
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
<b>TTR</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WIN</b>	Winorelbina
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47
4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>51</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	63
5.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	72
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>84</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>85</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>89</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.12.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1707.2022.15.MKO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Lumykras, sotorasibum, tabletki powlekane, 120 mg, 240 tabl. w blistrze, kod GTIN: 08715131024895.

Wnioskowane wskazanie:

- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.,  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda, Holandia

---

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.12.2022 r., znak PLR.4500.1707.2022.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 27.12.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lumykras, sotorasibum, tabletki powlekane, 120 mg, 240 tabl. w blistrze, kod GTIN: 08715131024895

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.02.2023 r., znak OT.4231.74.2022.AZ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.03.2023 r., pismem znak AOTMiT-04/2023 z dnia 13.03.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Lumykras (sotorasibum) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.74.2022.AZ.3;
- Uzupełnienie do Raportu HTA dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c – Badanie Codebreak 200, [REDACTED] Karków, marzec 2023.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Lumykras, <i>sotorasibum</i> , tabletki powlekane, 120 mg, 240 tabl. w blistrze, kod GTIN: 08715131024895
<b>Kod ATC</b>	ATC: L01XX73
<b>Substancja czynna</b>	Sotorasib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka sotorasibu wynosi 960 mg (osiem tabletek 120 mg) raz na dobę, przyjmowanego każdego dnia o tej samej porze.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sotorasib jest selektywnym inhibitorem KRAS G12C (homolog wirusowego onkogenu mięsaka szczura Kirsten), który kowalencyjnie i nieodwracalnie wiąże się ze specyficzną cysteiną KRAS G12C. Inaktywacja KRAS G12C przez sotorasib blokuje sygnalizację i przeżywalność komórek nowotworowych, hamuje wzrost komórek i wywołuje apoptozę selektywnie w guzach zawierających mutację KRAS G12C, czynnik stymulujący onkogenezę.

Źródło: ChPL Lumykras

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 stycznia 2022 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Lumykras w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Lumykras został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności Charakterystyka Produktu Leczniczego zostanie zaktualizowana.

Źródło: ChPL Lumykras

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lumykras nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją G12C w genie KRAS do leczenia sotorasibem po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><b>1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją G12C w genie KRAS do leczenia sotorasibem po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,</li> <li>b) raka wie kokomórkowego;</li> </ol> </li> <li>2) Obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>3) Stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</li> <li>4) Obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>5) Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</li> <li>6) Wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>7) Stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>8) Nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>9) Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>10) Czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>11) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;</li> <li>12) Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</li> <li>13) Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</li> </ol>

<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p><b>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</b></p> <p>1) Stosowanie sotorasibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>2) W przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo sotorasibem dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>3) W przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo sotorasibem dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>4) W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>5) Badania obrazowe obejmują ocenę odpowiedzi według kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p><b>1) Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST;</b></p> <p>a) Oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo sotorasibem dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>b) Oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych sotorasibem dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>2) Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;</p> <p>3) Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;</p> <p>4) Wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>5) Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 6) Przerwanie stosowania sotorasibu, dłuższe niż 8 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>7) Pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>
<p><b>Kryteria włączenia do programu chorych leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii</b></p>	<p>Do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni sotorasibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria włączenia oraz nie mają przeciwwskazań do leczenia oraz nie spełniają kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 3.</p>
<p><b>Schemat dawkowania leków w programie</b></p>	<p>Dawkowanie sotorasibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
<p><b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego</b></p>	<p>1) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</p> <p>2) Potwierdzenie obecności mutacji G12C w genie KRAS;</p> <p>3) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) Elektrokardiografia (EKG);</p> <p>11) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>12) Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p>

<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b>	1) Morfologia krwi z rozmazem; 2) Oznaczenia stężenia mocznika i kreatyniny; 3) Oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) EKG; Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	1) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego – jeżeli są wymagane.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie zgodne jest ze wskazaniem rejestracyjnym.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Lumykras w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Jak wskazuje wnioskodawca, *obecnie na wykazie leków refundowanych wśród leków przeznaczonych dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca żaden nie jest dedykowany podgrupie chorych z mutacją KRAS p.G12C, w związku z czym brak jest możliwości wskazania istniejącej grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie sotorasibu.*

#### Kategoria refundacyjna

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Lumykras będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, o odpowiednio zmienionych zapisach.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

#### Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

Produkt Lumykras nie jest aktualnie refundowany.

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

*Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego pęcherzyków płucnych.*

*Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.*

*Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:*

- *niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków:*
  - *rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków),*
  - *rak gruczołowy (ok. 40% przypadków),*
  - *rak wielkomórkowy;*
- *drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;*
- *rzadkie postacie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca (<5%).*

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca dokonuje w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe, na podstawie badania pacjenta, wykonanych badań obrazowych oraz biopsji. Natomiast u pacjentów poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego, w ramach kwalifikacji patologicznej (pTNM).

W poniższych tabelach przedstawiono klasyfikację stopnia zaawansowania (TNM) raka płuca, zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją v. 8 opracowaną przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, Union for International Cancer Control).

**Tabela 5. Klasyfikacja TNM v.8 w raku płuca wg Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem od 2017 r. (UICC)**

<b>Guz pierwotny (T)</b>	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (in situ)
T1	guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego <sup>a</sup>
T1(mi)	rak gruczołowy minimalnie inwazyjny <sup>b</sup>
T1a	guz o największym wymiarze $\leq 1$ cm <sup>a</sup>
T1b	guz o największym wymiarze $> 1$ cm, ale $\leq 2$ cm <sup>a</sup>
T1c	guz o największym wymiarze $> 2$ cm, ale $\leq 3$ cm <sup>a</sup>
T2	guz o największym wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 5$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy</li> <li>• naciekający opłucną trzewną</li> <li>• guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco</li> </ul>
T2a	guz o największym wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 4$ cm
T2b	guz o największym wymiarze $> 4$ cm, ale $\leq 5$ cm
T3	guz o największym wymiarze $> 5$ cm, ale $\leq 7$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie</li> <li>• guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca</li> </ul>
T4	guz o największym wymiarze $> 7$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu</li> <li>• guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuc</li> </ul>
<b>Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)</b>	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych

Guz pierwotny (T)	
Przerzuty odległe (M)	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia <sup>c</sup>
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) <sup>d</sup>
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

<sup>a</sup> Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

<sup>b</sup> Pojedynczy gruczolakorak  $\leq 3$  cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem  $\leq 5$  mm w jednym z ognisk.

<sup>c</sup> Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania m kroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

<sup>d</sup> Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

**Tabela 6. Stopnie zaawansowania raka płuca wg Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem od 2017 r. (UICC)**

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

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dotyczące różnic pomiędzy wersją 7, a obecnie obowiązującą wersją 8 klasyfikacji TNM. W nawiasach podano zmieniony stopień klasyfikacji wg TNM v.7, natomiast pogrubioną czcionką wyróżniono stopień wg TNM v.8

**Tabela 7. Porównanie wersji 7 i 8 klasyfikacji TNM – opracowanie wnioskodawcy na podstawie publikacji Detterbeck 2018, Goldstraw 2016, Lyons 2017**

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T1 $\leq 1$ cm	T1a	<b>IA1 (IA)</b>	<b>IIB (IIA)</b>	IIIA	IIIB
T1 $>1-2$ cm	T1b	<b>IA2 (IA)</b>	<b>IIB (IIA)</b>	IIIA	IIIB
T1 $<2-3$ cm	T1c	<b>IA3 (IA)</b>	<b>IIB (IIA)</b>	IIIA	IIIB

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T2 >3-4 cm	T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 >4-5 cm	T2b	IIA (IB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 >5-7 cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 naciekający	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 >7	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 przepona	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 oskrzela 3-4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 oskrzela 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)

Źródło: AWA Tenceriq 2023

### Rokowanie

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach II i IIIA wynosi kolejno 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

Źródło: AWA Tecentriq 2023

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła odpowiednio: 77 639 pacjentów w 2018 r., 78 498 w 2019 r., 74 497 w 2020 r., 75 070 w 2021 roku (I półrocze).

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”<sup>1</sup> wyniosła odpowiednio: 1 321 pacjentów w 2018 r., 3 272 w 2019 r., 4 166 w 2020 r., 6 017 w 2021 r. i 5 292 pacjentów w I półroczu 2022 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 8. Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 oraz z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 (źródło: AWA Tecentriq nr OT.423.1.2.2023)**

Rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 oraz leczonych w PL B.6
2018	77 639	1 321
2019	78 498	3 272
2020	74 497	4 166
2021	75 070	6 017
I półrocze 2022	56 794	5 292

<sup>1</sup> Od marca 2023 r. nastąpiła zmiana nazwy PL, nazwa poprzednio obowiązująca to „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.



Ponadto wyodrębniono dane dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach programu lekowego B.6. Do najczęściej stosowanych substancji czynnych w ramach PL B.6 należą: pembrolizumab, atezolizumab oraz niwolumab.

**Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych w programie B.6 w zależności od stosowanej substancji czynnej (źródło: AWA Tecentriq nr OT.423.1.2.2023)**

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	I półrocze 2022
<b>Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.6</b>					
Afatyn b	-	261	398	279	169
Alektynib	-	57	138	186	173
Atezolizumab	-	692	1 019	1 157	1 002
Brygatynib	-	-	5	14	25
Cerytynib	-	-	1	2	2
Dakomitynib	-	-	-	-	2
Durwalumab	-	-	-	336	429
Erlotyn b	265	268	216	-	-
Gefitynib	188	185	117	-	3
Kryzotynib	75	132	104	85	56
Lorlatynib	-	-	-	35	40
Nintedanib	-	85	153	126	79
Niwolumab	442	866	932	1 068	714
Pembrolizumab	228	627	976	2 335	2 136
Ozymertynib	108	162	201	471	462

### Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z opiniami ekspertów obecna liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego wynosi od 100 do 2000 pacjentów. Natomiast po uwzględnieniu odsetków przedstawionych przez ekspertów liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od 70 do 1 800 osób.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Liczebność populacji docelowej – oszacowania ekspertów

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	Obecna liczba chorych w Polsce	20 000	ok. 15 400	55 000	23 500
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	18 500	ok. 12 200	22 000	18 700
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	15% z grupy chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego w stadium zaawansowanym	ok. 2%	8-10%	4%
Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS	Obecna liczba chorych w Polsce	500	ok. 4 620 z mut KRAS ok. 693 z mut G12C	5 000	1 130
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	400	3660 z mut KRAS ok. 549 z mut G12C	2 000	900
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	50% (część chorych nie kwalifikuje się do leczenia drugiej linii)	-	60%	50%
Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego	Obecna liczba chorych w Polsce	200	ok. 400	3 000	680
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	200	ok. 380	1 500	540
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	70%	-	70%	70%
Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego	Obecna liczba chorych w Polsce	100	ok. 200	2 000*	340
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	100	ok. 180	1 200*	270
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	80%	ok. 35%	90%*	80%

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Dotyczy każdego z parametrów o ile nie wskazano inaczej	Oszacowanie własne	KRN Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Mutacje onkogenne jako źródło nowych celów terapeutycznych w ukierunkowanym leczeniu raka płuca – Adam Szpechciński Szacunek własny	Własne *Tylko rak gruczołowy	Krajowy Rejestr Nowotworów Szacunki własne

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeszukano następujące źródła:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/>

Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych polskich (PTOK 2022), europejskich (ESMO 2023) i amerykańskich (NCCN 2023, wersja 2). Należy podkreślić, że produkt leczniczy Lumykras został zarejestrowany przez EMA we wnioskowanym wskazaniu 6 stycznia 2022 roku.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2023, w ramach II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12C sotorasib zalecany jest do stosowania u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Jako pozostałe opcje terapeutyczne wskazano chemioterapię skojarzoną opartą na związkach platyny (pacjenci po progresji po pierwszej linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii) oraz adagrasib (terapia zarejestrowana przez FDA, nie zarejestrowane przez EMA).

W amerykańskich wytycznych NCCN 2023, w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12C wskazuje się na możliwość zastosowania sotorasibu lub adagrasibu (po co najmniej jednej wcześniejszej terapii celowanej na mutację KRAS G12C).

Według polskich wytycznych PTOK 2022, postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynibu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2023</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b>Zaawansowany, przerzutowy NDRP w stadium IV</b></p> <p>Wytyczne ESMO rozdzielają zalecane leczenie zależnie od obecności bądź braku konkretnych mutacji, w związku z czym poniżej przedstawiono rekomendowaną ścieżkę terapeutyczną dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS G12C.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chemioterapia skojarzona oparta na związkach platyny może być stosowana u pacjentów z obecnością mutacji KRAS G12C, u których doszło do progresji po pierwszej linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii (ICIs, immune checkpoint inhibitors) [III, A].</li> <li>– <b>Sotorasib</b> jest zalecany u pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12C, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie [I, B; ESMO-MCBS* v1.1 score: 3; ESCAT<sup>^</sup>: I-B].</li> <li>– Adagrasib jest zalecany u pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12C, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie [III, B; ESMO-MCBS* v1.1 score: 2; ESCAT<sup>^</sup>: I-B; zarejestrowane przez FDA, nie zarejestrowane przez EMA].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2023 (v2) (USA)</b></p>	<p>A – <i>Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i>  B – <i>Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p>Wytyczne NCCN rozdzielają zalecane leczenie zależnie od obecności bądź braku konkretnych mutacji, w związku z czym poniżej przedstawiono rekomendowaną ścieżkę terapeutyczną dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS G12C.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sotorasib</b> (NCCN na podstawie wyników badania klinicznego i dopuszczenia przez FDA rekomenduje zastosowanie sotorasibu jako kolejnej opcji leczenia dla wybranych pacjentów z przerzutowym NDRP z obecnością mutacji KRAS G12C, u których doszło do progresji choroby po terapii opartej na związkach platyny (±immunoterapia). Jakkolwiek, odpowiedź na leczenie sotorasibem nie była oceniana dla innych mutacji)<sup>a,b</sup> lub adagrasib<sup>b</sup></li> </ul> <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ECOG 0-2: terapia systemowa: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel [2B], pemetreksed [2B], gemcytabina [2B], ramucyrumab/docetaksel [2B], lub albuminy surowicy ludzkiej z paklitaksem [2B]</li> <li>– ECOG 3-4: BSC/terapia paliatywna</li> </ul> <p><sup>a</sup> <b>Sotorasib</b> lub adagrasib mogą być zastosowane po co najmniej jednej wcześniejszej terapii (lub dwóch i więcej), jeśli nie stosowano wcześniej terapii celowanej na mutację KRAS G12C</p> <p><sup>b</sup> Adagrasib i <b>sotorasib</b> mają podobny mechanizm działania i nie rekomenduje się wymiany tych terapii w trakcie progresji</p> <p><u>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A.</u></p> <p><u>Siła i jakość zaleceń:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji  2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji  2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji  3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>
<p><b>PTOK 2022 (Polska)</b></p>	<p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie raka w IV stopniu zaawansowania</b></p> <p><u>Druga linia leczenia systemowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li> <li>– Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR w ramach pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A).</li> <li>– Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A).</li> <li>– Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A).</li> <li>– Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A).</li> <li>– Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).</li> <li>– U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</li> <li>– Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynibu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego (I, A).</li> <li>– U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>– W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/ROS1, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</li> <li>– U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> </ul>

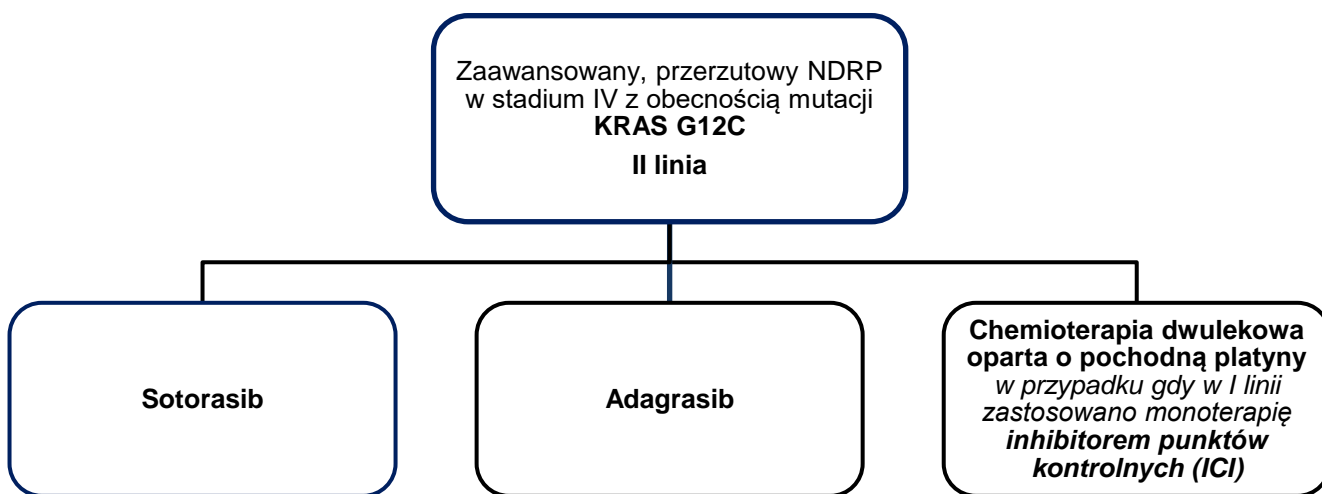
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A).</li> <li>– U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III: Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV: Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B: Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C: Wskazania określone indywidualnie.</p>

\* ESMO-MCBS: skala służąca do oceny wielkości korzyści klinicznych nowych terapii. W zastosowaniach mających na celu wyleczenie oceny A i B wskazują istotną korzyść kliniczną, w związku z czym powinny być skierowane do refundacji w pierwszej kolejności (w ramach przyspieszonej ścieżki). W zastosowaniach nie mających na celu wyleczenia oceny 5 i 4 wskazują istotną korzyść kliniczną, w związku z czym powinny być skierowane do refundacji w pierwszej kolejności (w ramach przyspieszonej ścieżki).

^ ESCAT: skala definiująca 6 poziomów dowodów klinicznych dla celów molekularnych zgodnie z implikacjami w postępowaniu klinicznym; poziom I-B: dopasowanie leku do celu molekularnego wiąże się z poprawą wyników, dowody pochodzą z prospektywnych, nierandomizowanych badań klinicznych, wskazujących, że dopasowanie celu i leku w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie znaczącą korzyścią zgodnie z definicją ESMO-MCBS v1.1

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; ESMO-MCBS – ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale; ESCAT – ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets.

Na poniższym diagramie zaprezentowano algorytm postępowania w II linii leczenia w przypadku zaawansowanego przerzutowego NDRP w stadium IV z obecnością mutacji KRAS G12C.



Rysunek 1. Postępowanie terapeutyczne w ramach II linii leczenia w zaawansowanym przerzutowym NDRP w stadium IV z obecnością mutacji KRAS G12C (źródło: ESMO 2023)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej. Otrzymało pięć odpowiedzi (4 odpowiedzi ekspertów i 1 organizacja reprezentująca pacjentów), które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr n. med Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Ograniczona skuteczność.	Stosowanie chemioterapii w 2. linii leczenia wiąże się ze znaczną toksycznością, a odpowiedź na terapię docetakselom lub pemetreksedem występuje u około 10-15% chorych. Dodatek nintedanibu do docetakselu nieznacznie podnosi skuteczność chemioterapii zwłaszcza u chorych bez odpowiedzi na 1. linię leczenia, ale zwiększa się również toksyczność. W praktyce takie leczenie nie jest zbyt często stosowane. Immunoterapia 2. linii może odznaczać się większą skutecznością (odpowiedź na leczenie u około 20% chorych, 15% chorych ma szansę na pięcioletnie przeżycia) i stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa, jednak w praktyce jest w takim wskazaniu bardzo rzadko stosowana z uwagi na wykorzystanie immunoterapii w 1. linii (immunoterapia w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią).	Suboptymalne w stosunku do sotorasibu.	Onkogenne mutacje w genie KRAS były jednymi z pierwszych odkrytych u chorych na raka płuca w latach 90 XX wieku. Nie udało się do tej pory opracować leku o potwierdzonej skuteczności w tego typu występujących somatycznych zaburzeniach genetycznych.  Konieczność wykonania w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla zwalidowanego testu potwierdzającego obecność mutacji G12C w genie KRAS z pokryciem kosztów za w/w procedurę.
<b>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	Wykrywanie mutacji w genie KRAS.	Zastosowanie sotorasibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego NDRP z mutacją G12C w genie KRAS poprawia wyniki leczenia w porównaniu do chemioterapii. Większość chorych otrzymujących sotorasib (ponad 80%) uzyskuje dzięki tej terapii stabilizację choroby, a mediana czasu odpowiedzi wynosi prawie pół roku. Na podstawie wyników badania CodeBrake 200 nie można odpowiedzieć na pytanie w jaki sposób sotorasib wydłuża przeżycie całkowite, gdyż w badaniu stosowano crossover (większość chorych z mutacją G12C stosujących w 2. linii docetaksel w 3. linii otrzymało sotorasib). Sotorasib w porównaniu do docetakselu istotnie poprawia jakość życia chorych oraz opóźnia powrót objawów takich jak duszność, kaszel i ból. Korzystny jest także profil bezpieczeństwa sotorasibu w porównaniu do chemioterapii. Zaznaczyć należy, że kwalifikacja do terapii sotorasibem jest oparta o znany i dobrze określony czynnik predykcyjny, jakim jest obecność mutacji G12C w genie KRAS. Mutacja ta występuje u około 12,5% chorych na NDRP, głównie u osób palących i chorych na raka gruczołowego. Badanie mutacji G12C w genie KRAS jest dostępne w Polsce we wszystkich laboratoriach zajmujących się diagnostyką molekularną chorób nowotworowych (w tym np. badanie mutacji w genie EGFR). Badanie może być wykonane tanio i szybko techniką real-time PCR w materiale archiwalnym w celu modyfikacji planu leczenia lub równocześnie z badaniem innych czynników genetycznych podczas sekwencjonowania nowej generacji (NGS).	Na etapie choroby zaawansowanej już tylko nowe terapie np. sotorasib	Opracowano pierwszy inhibitor blokujący K-RAS z mutacją G12C – AMG 510 -Sotorasib. Wprowadzenie w/w preparatu do Programu Lekowego może poprawić sytuację chorych z w/w zaburzeniem tzn. mutacją blokującą KRAS z mutacją G12C. Należy jednak rozważyć dodatkowy koszt wymaganego badania na obecność mutacji G12C w genie KRAS.

<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Brak.	<i>W Polsce nadal istnieje nierównomierny dostęp chorych do diagnostyki genetycznej oraz programów lekowych. W wielu przypadkach diagnostyka trwa długo, co może przekreślić chorym szansę na terapię 2. linii, o której trzeba pomyśleć w trakcie progresji podczas terapii 1. linii (jeśli diagnostyka molekularna genu KRAS nie była wcześniej przeprowadzona to w momencie progresji należy taką diagnostykę przeprowadzić, a nie wszystkie ośrodki mają do niej dostęp).</i>	Brak	<i>Rutynowa ocena mutacji G12C w certyfikowanych laboratoriach oraz finansowanie w/w procedury.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	Brak.	<i>Stosowanie sotorasibu zgodnie z kryteriami kwalifikacji zawartymi w proponowanym programie lekowym i ChPL nie powinno umożliwić niewłaściwego zastosowania tego produktu leczniczego. Biorąc pod uwagę możliwość stosowania sotorasibu w drugiej linii leczenia może istnieć tendencja do stosowania leku u chorych w gorszym niż 2. stopniu sprawności.</i>	Nie	<i>Jasno określone kryteria włączenia do Programu Lekowego uniemożliwiają nadużycia.</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy po wcześniejszej I linii leczenia paliatywnego.</i>	<i>Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego NDRP z mutacją G12C w genie KRAS pozostający w dobrym stanie sprawności, bez istotnych chorób współistniejących i dysfunkcji ważnych narządów i układów mogą odnieść korzyść z terapii sotorasibem. Na skuteczność leczenia nie ma wpływu wiek, płeć, stan sprawności (0 vs. 1 wg WHO), liczba wcześniejszych linii leczenia, obecność ekspresji PD-L1, oraz obecność bezobjawowych lub kontrolowanych leczeniem przerzutów do OUN.</i>	<i>Nie – z wyjątkiem obecności odpowiedniej mutacji.</i>	<i>Nie mam zdania.</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy po większej liczbie niż I linii wcześniejszego leczenia.</i>	<i>W przypadku obecności objawowych przerzutów do OUN przed terapią sotorasibem należy zastosować leczenie miejscowe przerzutów. Opóźnienia w radioterapii przerzutów do OUN mogą spowodować brak możliwości leczenia sotorasibem lub mniejszą korzyść z takiego leczenia (np. z powodu obniżenia stanu sprawności). W Polsce nadal nie wszyscy chorzy kwalifikujący się do immunoterapii lub chemioimmunoterapii 1. linii w ramach programu lekowego są kwalifikowani do takiego leczenia. W związku z tym zdarzają się pacjenci, którzy otrzymali tylko chemioterapię 1. linii (przed 1 stycznia 2023 roku było ich więcej, ponieważ chorzy w stopniu IIIB nie mogli otrzymywać immunoterapii). Istnieje zatem problem, czy u takich chorych w drugiej linii zastosować immunoterapię (atezolizumab lub niwolumab) czy sotorasib. Z uwagi na pogorszenie stanu sprawności w przypadku progresji w trakcie immunoterapii 2. linii, 3. rzut terapii z udziałem sotorasibu może nie zostać zastosowany lub będzie mniej skuteczny.</i>	<i>Nie – terapia sotorasibem jest dedykowana wybranej grupie chorych.</i>	<i>Chorzy z licznymi zmianami meta z ECOG =2</i>
<b>Inne uwagi</b>	-	-	-	<i>Rutynowa ocena mutacji G12C w certyfikowanych laboratoriach oraz finansowanie w/w procedury.</i>



Tabela 13. Stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów

Organizacja	Członek Zarządu Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca oddział w Szczecinie	
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>Kaszel, duszność, krwiotłucie, ból w klatce piersiowej, nawracające zapalenia płuc, zaburzenia połykania, zespół żyły górnej. W przypadku przerzutów do kości – bóle kości, złamania patologiczne. Ogólne osłabienie, szybka męczliwość, ubytek masy ciała, zaburzenia czucia, bóle głowy, zaburzenia neurologiczne. Czynniki psychiczne: niepokój, lęk, agresja, depresja. Szybka progresja choroby, jeśli jest źle dobrane leczenie (chemioterapia).</i>	
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Mutacje w genie KRAS są jednymi z najczęstszych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca. Występują one u niemal 30% pacjentów z NDRP. Najczęstszą mutacją genu KRAS w NDRP jest natomiast KRAS G12C. Występuje ona u niemal 13% pacjentów chorujących na ten typ nowotworu. Obecnie w Polsce nie jest jednak dostępne skuteczne leczenie celowane dla KRAS-pozytywnych pacjentów z NDRP. Pacjenci są najczęściej leczeni systemowo – chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Obecnie istnieje bardzo niewiele możliwości leczenia dla pacjentów z zaawansowanym NSCLC z mutacjami KRAS G12C, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu leczenia układowego lekami przeciwnowotworowymi, a aktualnie dostępne mają ograniczoną skuteczność.</i>	
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.	<i>W opinii Stowarzyszenia skuteczność leczenia preparatem sotorasibum jest wysoka, co daje pacjentom możliwość dalszego leczenia z dużą skutecznością. Pacjenci z mutacją w genie KRAS to osoby, które zachorowały na raka płuca, mimo że nie palą papierosów, Leki przeciwnowotworowe, to leki drogie, niedostępne dla statystycznego Polaka, mającego zagwarantowane w Konstytucji prawo do równego dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej, finansowanej ze środków publicznych,</i>	
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:	a. powinna być finansowana ze środków publicznych:	<i>Sotorasib w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS G12C, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego. Lek został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania w Unii Europejskiej. Zmiany genetyczne w genie KRAS mogą prowadzić do wytwarzania zmienionego białka powodującego niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Substancja czynna leku Lumykras, sotorasib przyłącza się do zmienionego białka w komórkach nowotworowych. Zatrzymuje to działanie białka, zakłócając przekazywanie chemicznych sygnałów niezbędnym komórkom nowotworowym do wzrostu i rozsięwania się, a także pobudza procesy powodujące obumieranie komórek nowotworowych. Lumykras jest pierwszym skutecznym lekiem blokującym nieprawidłowe białko KRAS, co uniemożliwia komórkom nowotworowym dalszy wzrost i podziały. Przyjmowany doustnie, zmniejsza – jak udowodniono – guzy u ponad połowy pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, którego przyczyną nie jest palenie papierosów (stosowane dotąd metody jako leczenie odnosiły skutek tylko u około 10% chorych). Sotorasib ma inny mechanizm działania niż dobrze znane inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR czy ALK. To inhibitor kowalentny zatrzymujący białko GTPazę w nieaktywnej formie.</i>
	b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych:	-
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania kliniczne, prace przeglądowe, inne), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza?	<i><u>Badania kliniczne II fazy CodeBreak 100</u> Do badania zostało włączonych 126 pacjentów z zaawansowanym NDRP, potwierdzoną obecnością mutacji KRAS G12C, bez przerzutów do mózgu. U pacjentów tych nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu 2 lub 3 linii leczenia: anty-PD-1/PD-L1, chemioterapią opartą na platynie lub leczeniu celowanym w przypadku pacjentów EGFR-, ALK- lub ROS1-pozytywnych. Pacjenci otrzymywali sotorasib średnio przez 12 miesięcy. U 80,6% pacjentów osiągnięto satysfakcjonującą kontrolę choroby – 37,1% pacjentów wykazało całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, a 43,5% pacjentów stabilizację choroby. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesięcy. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 10 miesięcy. <u>Badanie kliniczne III fazy CodeBreak 200</u> W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sotorasibu w porównaniu do docetakselu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji KRAS G12C, u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz po immunoterapii. Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 17,7 miesiąca wykazano, że zastosowanie sotorasibu wiąże się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 34% (HR 0,66, 95% CI 0,51-0,86, p=0,002). Odsetki chorych bez progresji choroby po upływie roku wynosiły 24,8% dla sotorasibu i 10,1% dla docetakselu, a korzyść z zastosowania sotorasibu obserwowana była we wszystkich podgrupach chorych. Również odsetki odpowiedzi na leczenie były zdecydowanie wyższe w przypadku sotorasibu niż w przypadku docetakselu i wynosiły odpowiednio 28,1% oraz 13,2% natomiast</i>	

<b>Organizacja</b>	<b>Członek Zarządu</b> <b>Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca oddział w Szczecinie</b>
	<i>odsetki kontroli choroby wynosiły odpowiednio 82.5% oraz 60,3%. Sotorasib wydaje się także wywołać mniej działań niepożądanych.</i>

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

**Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Docetaksel</i>	40%	10% (Docetaksel – tańsza metoda)
	<i>Leczenie objawowe i paliatywna radioterapia</i>	60%	30% (Leczenie objawowe i paliatywna radioterapia-tańsza metoda)
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	<i>Docetaksel</i>	40% chorych (kwalifikujących się do drugiej linii leczenia)	20%
	<i>Docetaksel z nintedanibem</i>	10% chorych (kwalifikujących się do drugiej linii leczenia)	5%
	<i>Pemetreksed</i>	10% chorych (kwalifikujących się do drugiej linii leczenia, którzy w pierwszej linii nie otrzymali pemetreksedu)	5%
	<i>Inne schematy chemioterapii (np. paklitaksel)</i>	3% chorych (kwalifikujących się do drugiej linii leczenia)	3%
	<i>Immunoterapia z udziałem atezolizumabu lub niwolumabu</i>	7% chorych (nie otrzymali immunoterapii w 1. linii leczenia, po zmianach programu lekowego od stycznia 2023 będzie to rzadkość)	5%
	<i>BSC</i>	40% (chorzy nie kwalifikujący się do drugiej linii leczenia)	0%
Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Brak leczenia</i>	20%	10% (Chorzy nie kwalifikujący się do leczenia II linii zaawansowanego NDRP)
	<i>Chemioterapia</i>	40%	55% (II linia leczenia po niepowodzeniu CT I linii)
	<i>Immunoterapia</i>	30%	10% (II linia leczenia po niepowodzeniu CT I linii)
	<i>Leczenie celowane (np. anty EGFR)</i>	10%	15% (II linia leczenia po niepowodzeniu CT I linii)
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Docetaxel + DDP</i>	60%	0%
	<i>Pembro+Docetaxel+ DDP</i>	40%	0%
	<i>Sotorasib</i>	0%	100%

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD 10: C34 (rak płuca) są:

- w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:
  - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR: afatynib, ozymertynib, dakomytynib;
  - inhibitory ALK/ROS1: (kryzotynib, alektynib, entrektytib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib),
  - przeciwciała monoklonalne przeciwko PD-1 (pembrolizumab, cemipilimab, niwolumab) lub przeciwko ligandowi PD-L1 (atezolizumab, durwalumab), inhibitor angiogenezy (nintedanib), inhibitor immunologiczny punktu kontrolnego CTLA-4 (ipilimumab).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34:
  - karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina;
  - pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych; inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu NDRP dorosłych pacjentów w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu), z zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Komparator podstawowy: docetaksel,</p> <p>Komparatory dodatkowe: nintedanib + docetaksel<sup>^</sup>; pemetreksed; chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny*</p>	<p>Wyboru komparatorów dla sotorasibu dokonano w oparciu o ścieżkę leczenia zdefiniowaną przez wytyczne praktyki klinicznej, status refundacyjny poszczególnych terapii w Polsce oraz postępowanie i praktykę kliniczną</p> <p>W wyniku tego jako terapię, która będzie zastępowana przez sotorasib wskazano docetaksel oraz nintedanib stosowany z docetakselem.</p> <p>W związku z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych uwzględniono pemetreksed oraz schematy dwulekowe oparte o pochodną platyny jako dodatkowy komparator dla sotorasibu.</p> <p>Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 7.3. APD wnioskodawcy oraz w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.</p>	<p>Wybór DOC, DOC + NIN, PMX oraz chemioterapii dwulekowej jako komparatorów uznano za prawidłowy.</p> <p>W analizie jako komparatorów nie uwzględniono atezolizumabu lub niwolumabu, które zgodnie z zapisami programu B.6 mogą być stosowane w kolejnych liniach leczenia u pacjentów nieleczonych immunoterapią lub immunochemioterapią</p>

<sup>^</sup> w populacji zawężonej do 2. linii NDRP o typie raka gruczolowego lub z przewagą gruczolakoraka

\* w zawężonej subpopulacji chorych będących po monoimmunoterapii

W analizach wnioskodawcy jako komparator główny wybrano chemioterapię standardową opartą na docetakselu. Terapię nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem uznano za komparator dodatkowy dla sotorasibu, w populacji zawężonej do 2. linii NDRP o typie raka gruczolowego lub z przewagą gruczolakoraka.

W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 17.02.2023 r. (znak OT.4231.74.2022.AZ.3) Agencja w oparciu o zalecenia PTOK 2022 i ESMO 2023 wskazała na pominięcie jako komparatorów pemetreksedu oraz chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny.

W ramach przekazanych uzupełnień, pemetreksed oraz schematy chemioterapii dwulekowej zostały uwzględnione przez wnioskodawcę jako komparatory dodatkowe dla sotorasibu.

Przy czym w odniesieniu do chemioterapii dwulekowej wskazano, iż *schematy dwulekowe chemioterapii były standardowym leczeniem pierwszej linii zaawansowanego raka płuca przed wprowadzeniem immunoterapii. Umożliwienie leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem monoterapii pembrolizumabem u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (>50%) spowodowało, że dublet chemioterapii został niejako „zepchnięty” do drugiej linii leczenia, aczkolwiek wyłącznie dla niewielkiej liczby pacjentów o bardzo dobrym stanie sprawności, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania obciążającego leczenia pochodnymi platyny. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny pacjenci otrzymają wspomnianą już wcześniej monochemioterapię.*

Wybór chemioterapii jako komparatora znalazł potwierdzenie w otrzymanych opiniach eksperckich, zgodnie z którymi stanowi aktualnie najczęściej stosowaną opcję leczenia w ocenianym wskazaniu. W zakresie schematów o najczęstszym zastosowaniu wymieniono monochemioterapię, tj. docetaksel (prof. Maciej Krzakowski i prof. Paweł Krawczyk) oraz schemat docetaksel + cisplatyna (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż).

Prof. Paweł Krawczyk oprócz docetakselu wymienia również docetaksel z nintedanibem, pemetreksed, inne schematy chemioterapii (np. paklitaksel).

Dodatkowo, Agencja zwróciła uwagę, iż w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w 2. linii leczenia dostępne są atezolizumab oraz niwolumab dla pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymali immunoterapii.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazał m.in., iż *immunoterapia w raku płuca obok terapii celowanych molekularnie stanowi leczenie o charakterze przełomowym w tym wskazaniu. Zasadne i pożądane jest, by terapie o najwyższej skuteczności były stosowane u pacjentów możliwie jak najwcześniej. Immunoterapia jest szeroko dostępną opcją leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka płuca, w ramach której od 1 stycznia br., poszerzono wachlarz produktów leczniczych z tej grupy mogących zostać zastosowanych w 1. linii, dlatego też mając na uwadze wskazywany w wytycznych brak zasadności zastosowania immunoterapii po immunoterapii, wykorzystanie tego typu terapii w kolejnych liniach leczenia stanie się kazuistyką lub też pacjenci nie będą się do niej kwalifikować ze względu na obecność przeciwwskazań. Nie bez znaczenia jest także fakt, że w badaniach CodeBreaK 100 i 200 przeważająca większość pacjentów przeżyła wcześniej leczenie z zastosowaniem immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (odpowiednio 92% i 98% – w badaniu CodeBreaK 200 wszyscy pacjenci, którzy nie mieli przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii ją otrzymali) jako terapii standardowej raka płuca, stąd próby wiarygodnych porównań z badaniami dla właśnie tej grupy leków stają się niemożliwe do przeprowadzenia. Immunoterapia drugiej linii, jaką są niwolumab i atezolizumab stosowane w monoterapii, nie stanowią zatem komparatora dla sotorasibu.*

Immunoterapia została wskazana jako technologia aktualnie stosowana w ocenianym wskazaniu przez doktora Bala (30% chorych). Natomiast prof. Krawczyk wskazuje na jej stosowanie u 7% chorych, którzy nie otrzymali immunoterapii w 1. linii leczenia, przy czym dodaje, iż po zmianach programu lekowego od stycznia 2023 będzie to rzadkość, co jest zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy. Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wymienia również schemat immunochemioterapii: pembrolizumab+docetaksel+cisplatyna. Prof. Krzakowski w nadesłanej opinii nie wskazuje na zastosowanie immunoterapii we wnioskowanej populacji.

Ponadto, prof. Paweł Krawczyk w odpowiedzi na pytanie o subpopulację pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii zaznaczył m.in., iż *(...) W Polsce nadal nie wszyscy chorzy kwalifikujący się do immunoterapii lub chemioimmunoterapii 1. linii w ramach programu lekowego są kwalifikowani do takiego leczenia. W związku z tym zdarzają się pacjenci, którzy otrzymali tylko chemioterapię 1. linii (przed 1 stycznia 2023 roku było ich więcej, ponieważ chorzy w stopniu IIIB nie mogli otrzymywać immunoterapii). Istnieje zatem problem, czy u takich chorych w drugiej linii zastosować immunoterapię (atezolizumab lub niwolumab) czy sotorasib. Z uwagi na pogorszenie stanu sprawności w przypadku progresji w trakcie immunoterapii 2. linii, 3. rzutu terapii z udziałem sotorasibu może nie zostać zastosowany lub będzie mniej skuteczny.*

Biorąc powyższe opinie pod uwagę oraz obecne zapisy programu lekowego B.6 dające możliwość zastosowania atezolizumabu lub niwolumabu w kolejnych liniach leczenia NDRP u pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymali immunoterapii lub immunochemioterapii, można przyjąć, iż mogą one stanowić technologię opcjonalną dla SOT. Przy tym należy podkreślić, iż ze względu na ograniczoną liczebność populacji kwalifikującej się do immunoterapii w analizowanej populacji oraz zmieniającą się ścieżkę leczenia pacjentów z NDRP, immunoterapię można rozpatrywać jedynie jako komparator dodatkowy dla SOT.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Wnioskodawca wykonał łącznie cztery wyszukiwania – trzy pierwsze w ramach prac nad pierwotną wersją analiz oraz wyszukiwanie związane z aktualizacją analiz pod kątem uzupełnień wynikających z odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych. Pierwsze przeszukanie miało na celu identyfikację doniesień dla interwencji SOT stosowanej w populacji docelowej. Drugie przeszukanie miało na celu identyfikację badań dla komparatorów DOC i NIN + DOC przeprowadzonych w populacji z obecnością mutacji KRAS p.G12C oraz w szerszej populacji z mutacjami KRAS. Trzecie przeszukanie miało na celu identyfikację badań dla komparatora NIN + DOC.

Kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego*	-	-
	dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczołowym, którzy otrzymali uprzednio jedną linię leczenia systemowego^a	brak informacji na temat podtypu raka lub brak wyników dla tej populacji	Wyszukiwanie dla komparatorów, w przypadku braku odnalezienia dowodów w wyszukiwaniu dla SOT.
Interwencja	sotorasib (SOT) stosowany w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem W przypadku braku badań porównawczych dla interwencji i komparatorów przeprowadzono odrębne wyszukiwanie dla komparatorów (docetaksel, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, nintedan b podawany w skojarzeniu z docetakspelem^).	Wyszukiwanie dla SOT: dawkowanie inne niż zarejestrowane	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>docetaksel (DOC)</li> <li>nintedan b w skojarzeniu z docetakselem (NIN + DOC)</li> <li>brak komparatora (w przypadku badań bez grupy kontrolnej)</li> </ul>	-	W przypadku braku badań porównawczych dla interwencji i komparatorów przeprowadzono odrębne wyszukiwanie dla komparatorów.
	Wyszukiwanie dla komparatorów: <ul style="list-style-type: none"> <li>bez ograniczeń</li> </ul>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> </ul>	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	Wyszukiwanie dla komparatora NIN+DOC: badania zawierające wyłącznie informacje o miarach laboratoryjnych oraz mechanizmach choroby i jej leczenia	W przypadku braku badań porównawczych dla interwencji i komparatorów przeprowadzono odrębne wyszukiwanie dla komparatorów.
Typ badań	<p>Wyszukiwanie dla SOT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne</li> </ul> <p>W przypadku braku badań porównawczych dla interwencji i komparatorów przeprowadzono odrębne wyszukiwanie dla komparatorów.</p>	Wyszukiwanie dla SOT: <ul style="list-style-type: none"> <li>opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi</li> </ul>	-
	<p><u>Wyszukiwanie dla komparatorów DOC i NIN+DOC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane fazy II–IV</li> </ul>	Wyszukiwanie dla komparatorów DOC i NIN+DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane zawierające wyłącznie opis I fazy,</li> <li>badania bez randomizacji,</li> <li>badania z liczbą pacjentów &lt;10</li> </ul>	-
	<p><u>Wyszukiwanie dla komparatora NIN+DOC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane</li> </ul>	Wyszukiwanie dla komparatora NIN+DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe,</li> <li>przeglądy systematyczne,</li> <li>badania nierandomizowane, w tym te bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania obserwacyjne</li> </ul>	-
Inne kryteria	<p><u>Wyszukiwanie dla SOT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej</li> </ul> <p>W przypadku braku badań porównawczych dla interwencji i komparatorów przeprowadzono odrębne wyszukiwanie dla komparatorów.</p>	-	-
	<p><u>Wyszukiwanie dla komparatorów DOC i NIN+DOC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> </ul>	Wyszukiwanie dla komparatorów DOC i NIN+DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innym języku niż język angielski</li> </ul>	-
	<p><u>Wyszukiwanie dla komparatora NIN+DOC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> </ul>	Wyszukiwanie dla komparatora NIN+DOC: <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w formie abstraktu konferencyjnego</li> </ul>	-

\* dla SOT; dla DOC/NIN+DOC, NIN+DOC: włączano badania, w których populacja docelowa stanowiła 100% lub raportowano wyniki w podgrupach dla populacji docelowej

^ na podstawie przeglądu systematycznego firmy HealthQuest w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Vargetef stosowanego w NDRP)  
Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, DOC – Docetaxel, NDRP – Niedrobnokomórkowy rak płuca, NIN – Nintedan b, OS – Przeżycie całkowite, SOT – Sotoras b.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21 lutego 2022 roku oraz datę aktualizacji 6 lipca 2022 roku. W związku z publikacją wyników badania CodeBreak 200 we wrześniu 2022 roku, w odpowiedzi na wymagania minimalne w lutym 2023 roku zaktualizowano przegląd.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków) Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania dla ocenianej interwencji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (sotorasib) oraz wskazania (NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.02.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Porównanie bezpośrednie SOT i DOC

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno otwarte, randomizowane badanie pierwotne CodeBreak 200, dotyczące zastosowania sotorasibu (SOT) w porównaniu z docetaksem (DOC) u uprzednio leczonych pacjentów z lokalnie zaawansowanym, nieresekcyjnym przerzutowym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C.

[redacted] Ze względu na publikację wyników badania III fazy dla SOT – CodeBreak 200 – oraz przedstawienie ich w ramach uzupełnień odstąpiono od [redacted]

##### Zestawienie jakościowe wyników SOT i NIN+DOC

W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących sotorasib z nintedanibem w skojarzeniu z docetaksem, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. Odnalezione badania charakteryzowały się jednak dużą heterogenicznością, która nie pozwalała na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego, dlatego też przedstawiono zestawienie jakościowe wyników badania CodeBreak 200 dla SOT oraz randomizowanego badania III fazy LUME-Lung1 (opisane w 4 publikacjach) dla NIN+DOC.

##### Badania dla dodatkowych komparatorów

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności pemetreksedu (na podstawie AWA Keytruda 2016<sup>2</sup>) oraz chemioterapii dwulekowej (zestawienie jakościowe wyników badania CodeBreak 100 dla SOT oraz retrospektywnego badania obserwacyjnego Cortellini 2021 dla chemioterapii dwulekowej, stosowanej w drugiej linii leczenia, po pembrolizumabie).

##### Badania efektywności praktycznej

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej SOT opisanych w trzech publikacjach:

- Julve 2021 – badanie retrospektywne, do którego włączono 89 uprzednio leczonych pacjentów z przerzutowym NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C;
- Awad 2022 – publikacja opisująca dwa badania prospektywne (w programie rozszerzonego dostępu, ang. *Expanded Access Programme*), do których włączono pacjentów 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: Badanie 436 – 92 pacjentów, Badanie 442 – 45 pacjentów;

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/207/AW/207\\_AW\\_4351\\_38\\_Keytruda\\_pembrolizumab\\_AKL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AKL.pdf)

- Cadranel 2022 – badanie prospektywne (w programie wczesnego dostępu), do którego włączono 679 pacjentów z przerzutowym NDPR z obecnością mutacji KRAS p.G12C, uprzednio leczonych  $\geq 1$  linią terapii systemowej.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań dotyczących SOT włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono badania: LUME-Lung1 (NIN+DOC), Cortellini 2021 (chemioterapia dwulekowa) oraz badania efektywności praktycznej dla SOT (Julve 2021, Awad 2022, Cadranel 2022), - odstąpiono od przytaczania ich charakterystyk w niniejszej AWA. Badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczące komparatorów zostały opisane w aneksie B.4. AKL wnioskodawcy, w rozdziale 2.4. w dokumencie zawierającym uzupełnienie analiz w związku z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

**Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>CodeBreak 200</b> (NCT04303780; de Langen 2023) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Amgen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe, międzynarodowe badanie</li> <li>- randomizowane, III fazy, otwarte badanie z grupą kontrolną</li> <li>- hipoteza <i>superiority</i></li> <li>- mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.; data cut-off: 2.08.2022 r.</li> <li>- interwencje:                SOT (gr. badana): 960 mg SOT, doustnie 1x dziennie,                DOC (gr. kontrolna): 75 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie co 3 tyg.</li> <li>- leczenie w cyklach 21 dni do wystąpienia progresji, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji lub zgonu</li> <li>- mediana okresu leczenia:                SOT: 20 tyg. (zakres 0,4-101)                DOC: 12 tyg. (zakres 3-101)</li> <li>- dozwolony <i>cross-over</i> (26% pacjentów przeszło z grupy DOC do SOT zgodnie ze zmienionym protokołem)</li> <li>- randomizacja, w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 vs &gt;2), rasę (azjatycka vs inna niż azjatycka), przerzuty do OUN w wywiadzie (tak vs nie)</li> <li>- ukrycie kodu randomizacji: system interaktywnych odpowiedzi (IRT; ang. interactive response system)</li> <li>- analiza wyników:                Skuteczność: ITT (pacjenci poddani randomizacji)                Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udokumentowany histologicznie lub cytologicznie lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDPR z obecną mutacją KRAS p.G12C (obecność potwierdzona przez centralne laboratorium);</li> <li>- stan sprawności wg ECOG <math>\leq 1</math>;</li> <li>- progresja po co najmniej 1 wcześniejszej linii leczenia, w tym chemioterapii opartej na związkach platyny i inhibitorach punktów kontrolnych (terapię mogły być stosowane jednocześnie lub sekwencyjnie)*;</li> <li>- prawidłowe parametry hematologiczne, a także prawidłowe parametry laboratoryjne związane z funkcjonowaniem nerek i wątroby.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywne przerzuty do mózgu (pacjenci z usuniętymi przerzutami do mózgu lub otrzymujący radioterapię zakończoną co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania mogli uczestniczyć w badaniu, jeżeli pozostałe objawy neurologiczne występowały w stopniu <math>\leq 2</math>, chory przyjmował stałe dawki deksametazonu oraz przeprowadzone w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania MRI nie wykazało nowych zmian w mózgu).</li> <li>- wcześniejsza terapia DOC, SOT lub innym inhibitorem KRAS p.G12C;</li> <li>- nowotwory o mieszanej histologii DRP i NDRP;</li> <li>- zidentyfikowana mutacja inna niż KRAS p.G12C, dla której istnieje dostępna terapia (w tym EGFR, ALK itp.);</li> <li>- przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS, czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu)***,</li> <li>- odpowiedź na leczenie (ORR),</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li> <li>- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> <li>- Jakość życia</li> <li>- Toksyczność terapii (bezpieczeństwo)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Grupa SOT: 171 Grupa DOC: 174</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> SOT: Nietrzymanie terapii: 2/171 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 147/171 (86%) Przyczyny: - Progresja choroby: 103/171 (60%) - Zdarzenia niepożądane: 29/171 (17%) - Decyzja pacjenta: 6/171 (4%) - Zgon: 4/171 (2%) - Decyzja sponsora: 1/171 (1%) - Alternatywna terapia: 1/171 (1%) - Inna: 3/171 (2%) DOC: Nietrzymanie terapii: 23/174 (13%)** Zaprzestanie terapii ogółem: 143/174 (82%) Przyczyny: - Progresja choroby: 95/174 (55%) - Zdarzenia niepożądane: 25/174 (14%) - Decyzja pacjenta: 10/174 (6%) - Zgon: 6/174 (3%) - Inna: 7/174 (4%)</p>	
<p><b>CodeBreak 100</b> (Skoulidis 2021, Hong 2020, Dy 2022, NICE 2022, Li 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>- wielośrodkowe, międzynarodowe, nierandomizowane badanie I/II fazy - otwarte - bez grupy kontrolnej - interwencja: SOT w dawce 960 mg przyjmowanych doustnie raz na dobę - okres leczenia: Faza II: Leczenie SOT kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody Mediana okresu leczenia (zakres): 5,5 mies. (0,2–17,8) - okres obserwacji: Najdłuższe dostępne mediany okresu obserwacji: Faza II: Mediana okresu obserwacji (zakres): 15,3 mies. (1,1–18,4) Faza I/II: Mediana okresu obserwacji (zakres): 24,9 mies. (bd) - analizy pośrednie: IA1: mediana okresu obserwacji: 9,3 mies., data cut-off: 1 września 2020 r. IA2: mediana okresu obserwacji: 12,2 mies., data cut-off: 1 grudnia 2020 r. IA3: mediana okresu obserwacji: 15,3 mies., data cut-off: 15 marca 2021 r. IA4: leczenie: mediana okresu obserwacji :15,3 mies., data cut-off: 22 czerwca 2021 r. (wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczeniu</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> Kryteria włączenia niezależne od fazy badania: - Udokumentowany badaniami patologicznymi lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP z obecną mutacją KRAS p.G12C (obecność potwierdzona przez centralne laboratorium); - Prawidłowe parametry hematologiczne, a także prawidłowe parametry laboratoryjne związane z funkcjonowaniem nerek i wątroby Odrębne kryteria włączenia do I fazy: - Wcześniejsze stosowanie terapii skojarzonej, opartej na pochodnych platyny i/lub terapii celowanej (np. gdy u pacjentów rozpoznano obecność mutacji EGFR, rearanżacji ALK lub ROS1 lub ekspresję PD-L1); - ECOG 0–2. Odrębne kryteria włączenia do II fazy - Progresja choroby po uprzednim stosowaniu anty-PD1 lub anty-PD1-L (o ile nie jest przeciwwskazana) i/lub chemioterapii skojarzonej opartej na pochodnych platyny i leczenia ukierunkowanego molekularnie (o ile zidentyfikowano zmiany molekularne np. mutacje EGFR, rearanżacje ALK+, ROS1); - Otrzymanie maksymalnie 3 wcześniejszych linii leczenia;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona przez niezależną zaslepioną komisję,  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), - przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), - zdarzenia niepożądane, - jakość życia</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>u 46 pacjentów z odpowiedzią na leczenie)</p> <p>Dodatkowo: mediana okresu obserwacji: 24,9 miesiąca, data cut-off: 22 lutego 2022 roku</p>	<p>- ECOG 0–1.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktywne, nieleczone przerzuty do mózgu (pacjenci z usuniętymi przerzutami do mózgu lub otrzymującymi radioterapię zakończoną co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania mogli uczestniczyć w badaniu, jeżeli pozostałe objawy neurologiczne występowały w stopniu <math>\leq 2</math>, chory przyjmował stałe dawki deksametazonu oraz przeprowadzone w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania MRI nie wykazało nowych zmian w mózgu);</li> <li>- Obecny lub występujący wcześniej hematologiczny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem przypadków pacjentów wyleczonych, u których od <math>\geq 2</math> lat nie występują objawy choroby);</li> <li>- Wcześniejsze stosowanie leczenia z zastosowaniem inhibitora skierowanego w mutację p.KRASG12.C.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Faza I: 48</p> <p>Faza II: 126</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p>Dostępne dane tylko dla II fazy badania:</p> <p>Zaprzestanie terapii SOT ogółem: 103/126 (82%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 11/103 (11%),</li> <li>- z powodu zgonu: 2/103 (2%)</li> <li>- z powodu prośby/decyzji pacjenta: 5/103 (5%)</li> <li>- z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarza: 1/103 (1%)</li> <li>- z powodu progresji choroby: 83/103 (81%)</li> <li>- z powodu prośby pacjenta o wdrożenie innej terapii: 1/103 (1%)</li> </ul> <p>Brak pacjentów, których utracono w trakcie obserwacji.</p>	

Skróty: **ALK** – Kinaza chłoniaka anaplastycznego, (Anaplastic lymphoma kinase), **DCR** – Wskaźnik kontroli choroby, **DOC** – Docetaksel, **DOR** – Czas trwania odpowiedzi na leczenie, **DRP** – Drobnokomórkowy rak płuc, **EGFR** – Receptor naskórkowego czynnika wzrostu, (Epidermal growth factor receptor), **ITT** – Analiza zgodna z intencją leczenia (*Intention to treat*), **IRT** – ukrycie kodu randomizacji, **miITT** – Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (*Modified Intention to Treat Analysis*), **NDRP** – Niedrobnokomórkowy rak płuca, **ORR** – Ogólna odpowiedź na leczenie (*Overall response rate*), **OS** – Przeżycie całkowite (*Overall survival*), **PFS** – Przeżycie wolne od progresji choroby (*Progression-free survival*), **ROS1** – Protoonkogenna kinaza tyrozynowa (Protooncogene tyrosine-protein kinase ROS1), **SOT** – Sotorasib, **TTR** – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

\* 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.

\*\* Spośród pacjentów zrandomizowanych do ramienia DOC 23 (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 poprzednią terapię: 44% vs 31%). Trzeba zauważyć, że analiza skuteczności badania była opracowana z uwzględnieniem populacji ITT, co może mieć wpływ na uzyskane wyn ki.

\*\*\* 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.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 2.2. w dokumencie zawierającym uzupełnienie analiz zgodnie z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych oraz w aneksie B.1. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań RCT (CodeBreak 200, LUME-Lung1) zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badanie CodeBreak 200 charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w większości domen. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 18. Ocena ryzyka błędu badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.**

Domena	CodeBreak 200	LUME-Lung1
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Nieznane	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Podsumowanie	Nieznane	Niskie

#### Komentarz analityków Agencji:

W dokumencie zawierającym uzupełnienie analiz zgodnie z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych ocena badania CodeBreak 200 jest przedstawiona w dwóch miejscach (str. 18 i 84-86). Oceny te nie są tożsame. Wskazano, że ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji może być niskie lub nieznane. W opinii analityków pierwotna randomizacja była poprawna, jednak badanie nie było zaślepienie.

Przedstawiono również ocenę wiarygodności badania I/II fazy CodeBreak 100 oraz badań efektywności rzeczywistej (Julve 2021, Awad 2022, Cadranel 2022) zgodnie ze skalą NICE. Badania CodeBreak 100 oraz Awad 2022 uzyskały 7/8 punktów, co świadczy o ich wysokiej wiarygodności. Badania Julve 2021 oraz Cadranel 2022 uzyskały 4/8 punktów, co świadczy o ich niskiej wiarygodności. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 19. Ocena wiarygodności badań w skali NICE**

Pytanie	CodeBreak 100	Julve 2021	Awad 2022	Cadranel 2022
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	0	1	0
Czy badanie było prospektywne?	1	0	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	0
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	0
<b>SUMA</b>	7/8	4/8	7/8	4/8

Do analizy włączono również badanie Cortellini 2021, jednak wnioskodawca nie przedstawił dla niego oceny jakości.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń dotyczących poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Protokół badania CodeBreak200 dopuszczał cross-over pacjentów. Pacjenci po progresji choroby mogli otrzymać SOT lub inną terapię anty-KRAS w ramach kolejnej linii terapii. Odsetek pacjentów, u których zastosowano inhibitor KRAS G12C w kolejnej linii leczenia po DOC wyniósł 34%, w tym 26% pacjentów z ramienia DOC przeszła do grupy SOT. 8% pacjentów rozpoczęło leczenie z zastosowaniem innych inhibitorów KRAS G12C.

W związku z przejściem pacjentów z grupy DOC do grupy SOT wnioskowanie na temat różnic między analizowanymi grupami, szczególnie w zakresie analizy przeżycia całkowitego obciążone jest niepewnością. Należy również zauważyć, iż nie przeprowadzono analizy przeżycia skorygowanej o wpływ cross-over,

- Badanie CodeBreaK stanowiło badanie otwarte, co przekłada się na ograniczoną wiarygodność wewnętrzną badania.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

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

1. *W badaniu CodeBreaK100 II fazy wszyscy pacjenci charakteryzowali się stanem sprawności ECOG równym 0 lub 1, natomiast zapisy proponowanego programu lekowego dopuszczają także leczenie pacjentów z ECOG równym 2. Niemniej jednak do fazy I badania dopuszczano pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym 2. Ogółem do badania fazy I włączono 5% chorych ze stopniem sprawności 2.*

2.

*[Redacted]* . W ramach uzupełnienia ww. porównań przeprowadzono także porównania o charakterze jakościowym. Jednocześnie uwzględniono fakt, że porównanie oparte na zestawieniu jakościowym wyników cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

**Komentarz analityków Agencji:**

Przytoczone powyżej ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczą pierwotnej wersji analizy klinicznej. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych odnaleziono badanie III fazy CodeBreak 200 stanowiące bezpośrednie porównanie SOT i DOC oraz 4 badania efektywności praktycznej.

3. *Brak dostępności badań dla komparatorów, w których przedstawiono wyniki dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C.*
  - a. *Konieczne było wnioskowanie o skuteczności DOC na podstawie badań przeprowadzonych w szerszej populacji, bo uwzględniającej pacjentów z obecnością mutacji KRAS. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi literaturowymi mutacja p.G12C w genie KRAS występuje u około 40% pacjentów z NDRP z mutacją KRAS. Można więc przyjąć, że pewien odsetek pacjentów we włączonych badaniach dla DOC charakteryzował się obecnością mutacji KRAS p.G12C. Trzeba też dodać, że jak wykazano we wstępnej analizie klinicznej uwzględnionej w APD pacjenci z obecnością mutacji KRAS p.G12C oraz z obecnością mutacji KRAS innej niż p.G12C mają podobną charakterystykę i uzyskują zbliżone wyniki leczenia. Można więc przyjąć, że porównanie skuteczności interwencji w populacji KRAS p.G12C z komparatorem stosowanym w populacji z mutacją KRAS nie jest obciążone ograniczeniem wynikającym z heterogeniczności populacji pacjentów.*
  - b. *Brak dostępnego badania dla komparatora NIN + DOC uwzględniającego wyniki dla pacjentów z obecnością mutacji KRAS. Konieczne było wnioskowanie o skuteczności NIN + DOC na podstawie badań przeprowadzonej w szerszej populacji, bo uwzględniającej pacjentów z obecnością lub brakiem mutacji KRAS. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi literaturowymi mutacja w genie KRAS występuje u około 25–33% pacjentów z NDRP. Można więc przyjąć, że pewien odsetek pacjentów we włączonym badaniu dla NIN + DOC LUME-Lung1 charakteryzował się obecnością mutacji KRAS, w tym i KRAS p.G12C. Dodać należy, że z uwagi na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce porównanie SOT z NIN + DOC objęło wyłącznie pacjentów z NDRP o histologii raka gruczołowego leczonych w 2. linii.,*

- c. *Brak dostępnych badań dla obu komparatorów uwzględniających pacjentów leczonych w 2–4. linii, a więc odpowiadających w pełni kryteriom włączenia do badania CodeBreaK100. Większość wyników dla DOC oraz wszystkie wyniki dla terapii NIN + DOC dotyczą pacjentów leczonych w 2. linii, a więc pacjentów mniej przeleczonych w porównaniu z pacjentami z badania CodeBreaK100, którzy stosowali 1–3. wcześniejsze linie leczenia. Mając na uwadze wyniki badań obserwacyjnych przedstawionych w APD (Rozdz. 2.5), które wykazały, że z kolejną linią leczenia pogorszeniu ulegają wyniki przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji można przypuszczać, że wyniki uzyskane dla komparatorów są zawyżone względem SOT.*

- W dokumencie zawierającym uzupełnienie analiz zgodnie z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje szereg ograniczeń włączonego do analizy klinicznej badania LUME-Lung1 dla NIN+DOC, które miałyby posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego. Ze względu na wskazaną znaczną heterogeniczność między badaniem CodeBreak 200 a badaniem LUME-Lung1, dotyczącą przede wszystkim populacji pacjentów: stanu sprawności, liczby i rodzaju poprzednio stosowanych terapii, przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe, w związku z czym przedstawiono jakościowe zestawienie wyników.
- W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca opisuje badanie Cortellini 2021 dotyczące stosowania chemioterapii dwulekowej w drugiej linii leczenia NDRP, które przedstawiono w celu porównania z SOT. Wskazano jednak, że w badaniach CodeBreaK (odmiennie niż w badaniu Cortellini 2021, w którym uczestniczyli pacjenci otrzymujący wyłącznie drugą linię leczenia) tylko niespełna połowa pacjentów stosowała sotorasib w ramach drugiej linii (43–45%) – pozostali to pacjenci stosujący terapię linii trzeciej lub kolejnej. W pracy Cortellini nie podano także informacji o odsetku pacjentów z obecnością mutacji KRAS pG12C (w badaniach dla sotorasibu był to wymóg konieczny do kwalifikacji do badania), co także stanowi jedno z istotnych ograniczeń tego badania. Jednak podstawową różnicą pomiędzy badaniem Cortellini a badaniami dla sotorasibu CodeBreaK 100 i CodeBreak 200 jest fakt, że pacjenci w badaniach dla sotorasibu byli w znacznej większości uprzednio leczeni dubletem chemioterapii lub mieli do niego przeciwwskazania (91% w badaniu II fazy i 100% w badaniu III fazy). Natomiast pacjenci z badania Cortellini przeszli wcześniejsze leczenie wyłącznie monoimmunoterapią pembrolizumabem. Oznacza to, że populacje badań Cortellini oraz CodeBreaK znacznie się różnią i wyciąganie wniosków na podstawie takiego rodzaju porównania nie jest możliwe oraz uzasadnione.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Do badania CodeBreak 200 włączano pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1, natomiast zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia kwalifikować się będą pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0-2. Pacjentów w stanie ECOG 2 włączano do fazy I badania CodeBreak 100 (nie zaprezentowano jednak wyników dla tej subpopulacji). Do badań efektywności praktycznej zaprezentowanych w ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych włączano pacjentów z ECOG 2, a wyniki w tej subpopulacji nie były gorsze w porównaniu do subpopulacji w stanie ECOG 0 lub 1.
- W analizie nie zastosowano metod statystycznych pozwalających skorygować efekt *cross-over* (np. metody RPSFTM, IPCW).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **SOT vs DOC – porównanie bezpośrednie**

##### Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji choroby

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CodeBreak 200 było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.

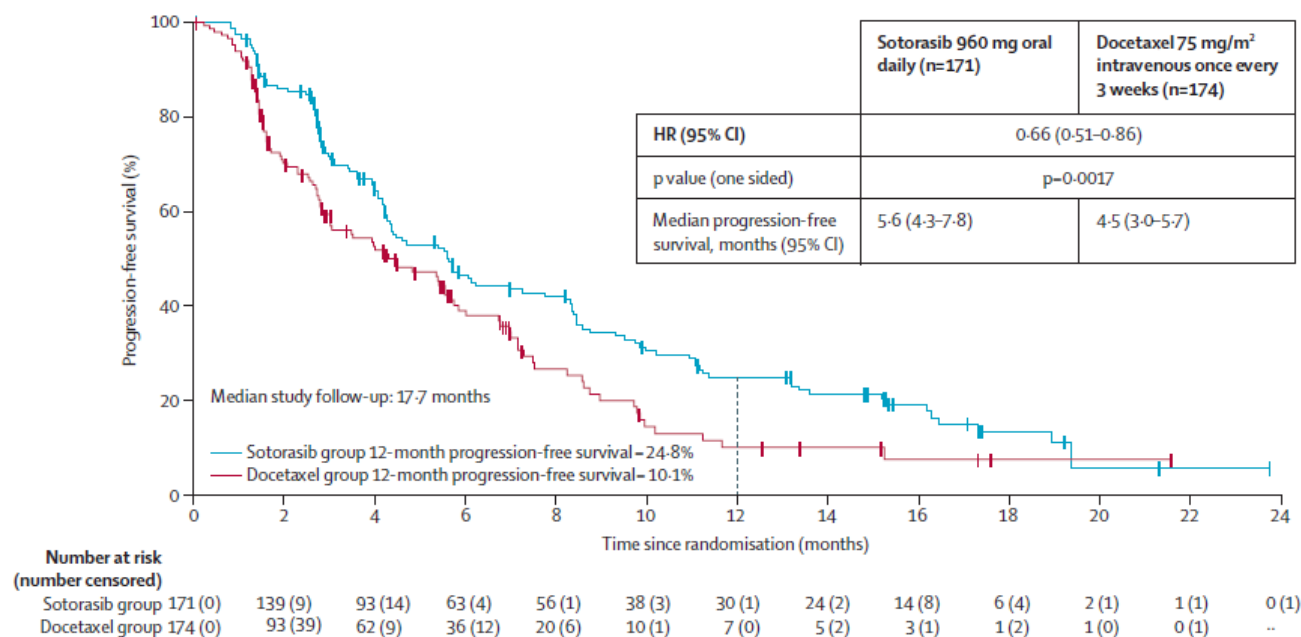
Wyniki analizy wykazały IS dłuższe PFS w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC w populacji ogólnej (34% redukcja ryzyka progresji lub zgonu; HR=0,66 (95% CI 0,51; 0,86), jednostronna wartość p=0,0017). Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w grupie badanej oraz 4,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Oszacowany wskaźnik 12-mies. PFS oceniany przez niezależną komisję (BIRC) w populacji ogólnej wynosił 25% w grupie badanej oraz 10% w grupie kontrolnej.

**Tabela 20. PFS dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej [de Langen 2023 – CodeBreak200]**

Punkt końcowy	Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC		HR (95% CI), p*
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
PFS	17,7	171	5,6 (4,3; 7,8)	174	4,5 (3,0; 5,7)	<b>0,66 (0,51; 0,86), 0,0017</b>

\* jednostronna wartość p



**Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS [de Langen 2023 – CodeBreak200]**

**Tabela 21. Estymowane odsetki pacjentów z PFS dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej w ocenie BIRC [de Langen 2023 – CodeBreak200]**

Czas od randomizacji [mies.]	Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC	
		N	Estymowany % pacjentów (95% CI)	N	Estymowany % pacjentów (95% CI)
3	17,7	171	72 (64; 78)	174	59 (51; 67)

Czas od randomizacji [mies.]	Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC	
		N	Estymowany % pacjentów (95% CI)	N	Estymowany % pacjentów (95% CI)
6			46 (38; 54)		39 (30; 48)
12			25 (18; 32)		10 (5; 18)
18			14 (8; 21)		8 (3; 16)

Skróty: **DOC** – Docetaksel, **SOT** – Sotorasib; BIRC – ocena niezależnej komisji (ang. *Blinded Independent Central Review Committee*);

Odnotowano również IS dłuższą medianę PFS w grupie stosującej SOT względem DOC w subpopulacjach:

- po dwóch uprzednich liniach leczenia (5,7 miesiąca w grupie SOT vs 4,8 miesiąca w grupie DOC);
- w stanie sprawności ECOG 1 (4,4 miesiąca w grupie SOT vs 2,8 miesiąca w grupie DOC);
- z przerzutami do OUN (4,4 miesiąca w grupie SOT vs 2,9 miesiąca w grupie DOC);
- z przerzutami do wątroby (4,2 miesiąca w grupie SOT vs 1,9 miesiąca w grupie DOC) i bez (5,9 miesiąca w grupie SOT vs 5,6 miesiąca w grupie DOC);
- z przerzutami do kości (w momencie rozpoczęcia badania) (4,2 miesiąca w grupie SOT vs 3,0 miesiąca w grupie DOC) i bez (5,9 miesiąca w grupie SOT vs 5,6 miesiąca w grupie DOC).

Nie wykazano interakcji między subpopulacjami wydzielonymi ze względu na linię leczenia, stan sprawności ECOG ani obecność przerzutów.

**Tabela 22. PFS dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w podgrupach [de Langen 2023 – CodeBreak200]**

Punkt końcowy	Podgrupa		Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC		HR (95% CI)	Wartość p dla interakcji
				N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]		
PFS	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	17,7	77	4,2 (bd)	78	4,2 (bd)	0,70 (0,47; 1,04)	0,849
		2		65	5,7 (bd)	69	4,8 (bd)	<b>0,61 (0,40; 0,92)</b>	
		>2		29	4,7 (bd)	27	4,0 (bd)	0,74 (0,37; 1,46)	
	Stan sprawności ECOG	0		59	8,4 (bd)	59	6,7 (bd)	0,63 (0,38; 1,05)	0,916
		1		112	4,4 (bd)	115	2,8 (bd)	<b>0,61 (0,44; 0,84)</b>	
	Przerzuty do OUN	Tak		58	4,4 (bd)	60	2,9 (bd)	<b>0,53 (0,34; 0,82)</b>	0,316
		Nie		113	5,7 (bd)	114	5,7 (bd)	0,74 (0,53; 1,03)	
	Przerzuty do wątroby	Tak		30	4,2 (2,7; 6,2)	35	1,9 (1,5; 3,0)	<b>0,47 (0,26; 0,85)</b>	0,294
		Nie		141	5,9 (4,4; 8,4)	139	5,6 (4,0; 7,0)	<b>0,67 (0,49; 0,90)</b>	
	Przerzuty do kości (w momencie rozpoczęcia badania)	Tak		81	4,2 (3,0; 5,4)	69	3,0 (2,1; 4,5)	<b>0,64 (0,44; 0,93)</b>	0,767
		Nie		90	5,9 (4,4; 8,4)	105	5,6 (4,0; 7,0)	<b>0,59 (0,40; 0,87)</b>	

Skróty: CI – przedział ufności; DOC – docetaksel; HR – iloraz ryzyka; PFS – przeżycie wolne od progresji; SOT – sotorasib

### Przeżycie całkowite

Wyniki analizy nie wykazały IS różnic w przeżyciu całkowitym między badanymi grupami. Należy wziąć pod uwagę fakt, że moc statystyczna badania była nastawiona na pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS). Ze względu na zalecenie FDA zmieniono pierwotny plan badania – zamiast planowanych 650 pacjentów do badania włączono 345 chorych, przez co utracono moc statystyczną do oceny różnic w zakresie OS. Dodatkowo po wystąpieniu progresji choroby 36% pacjentów z grupy badanej i 42%<sup>3</sup> pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło kolejną linię

<sup>3</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 wynosząby odpowiednio 48% i 39%.

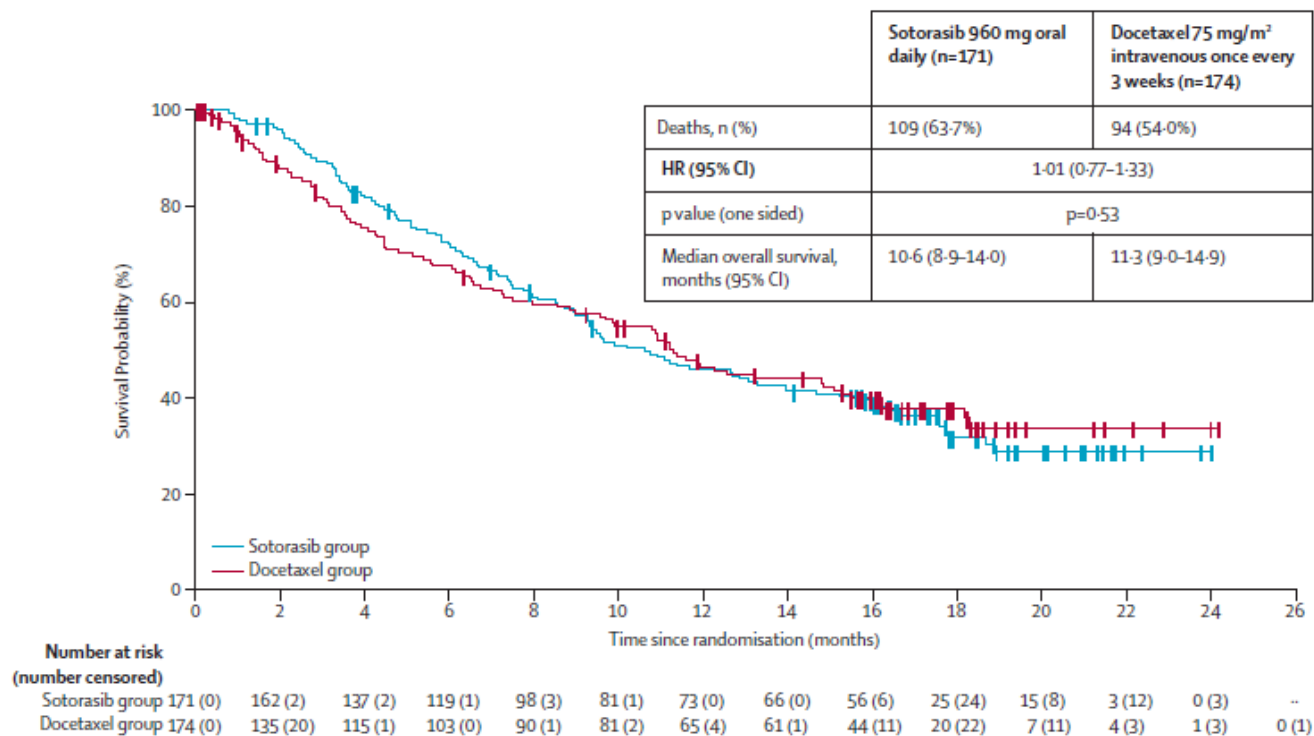
leczenia. Zgodnie z sugestią FDA dopuszczono możliwość *cross-over* – z grupy kontrolnej do grupy badanej przeszło 26% chorych. Spośród chorych w grupie DOC, u których doszło do progresji 34%<sup>4</sup> rozpoczęło leczenie inhibitorem KRAS G12C (w tym SOT).

**Tabela 23. OS dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej [de Langen 2023 – CodeBreaK200]**

Punkt końcowy	Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC		HR (95% CI), p*
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
OS	17,7	171	10,6 (8,9; 14,0)	174	11,3 (9,0; 14,9)	1,01 (0,77; 1,33), 0,53

\* jednostronna wartość p

Skróty: CI – przedział ufności; DOC – docetaksel; HR – iloraz ryzyka; OS – przeżycie całkowite; SOT – sotorasib



**Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS [de Langen 2023 – CodeBreaK200]**

**Tabela 24. Kolejne terapie stosowane u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C [de Langen 2023 – CodeBreaK200]**

Rodzaj kolejnej terapii	n/N (%)	
	SOT	DOC
Ogółem, w tym <i>cross-over</i>	62/171 (36) <sup>^</sup>	73/174 (42) <sup>^</sup>
Inh bitor 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)

Skróty: **DOC** – Docetaksel, **SOT** – Sotorasib

<sup>^</sup> 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.

<sup>4</sup> j.w.



Odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi

W grupie SOT względem DOC wykazano IS większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR; 28% vs 13%) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR; 83% vs 60%). Ponadto w grupie SOT w porównaniu do grupy DOC stwierdzono IS wyższy odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową (80% vs 63%). Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w grupie SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C [de Langen 2023 – CodeBreaK200]**

Punkt końcowy	Mediana obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT (95% CI)
		SOT	DOC		
ORR	17,7	48/171 (28)	23/174 (13)	<b>2,12 (1,35; 3,33), &lt;0,001</b>	<b>7 (5; 16)</b>
DCR*		141/171 (83)	105/174 (60)	<b>1,37 (1,19; 1,57), bd</b>	<b>5 (4; 8)</b>
Odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową		127/158 <sup>^</sup> (80)	81/129 <sup>^</sup> (63)	<b>1,28 (1,10; 1,49), bd</b>	<b>6 (4; 14)</b>

\* definiowany jako ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) lub choroba stabilna

<sup>^</sup> nie uwzględniono pacjentów bez zmian obecnych w momencie rozpoczęcia badania, bez różnic procentowych po rozpoczęciu badania lub z nieznaną odpowiedzią na leczenie

Skróty: RR – ryzyko względne;

IS większą szansę na uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej SOT względem DOC wykazano w subpopulacjach:

- po dwóch uprzednich liniach leczenia (40% w grupie SOT vs 17% w grupie DOC);
- w stanie sprawności ECOG 0 (34% w grupie SOT vs 14% w grupie DOC) oraz 1 (25% w grupie SOT vs 13% w grupie DOC);
- z przerzutami do OUN (28% w grupie SOT vs 10% w grupie DOC) oraz bez przerzutów (28% w grupie SOT vs 15% w grupie DOC);
- bez przerzutów do wątroby (31% w grupie SOT vs 13% w grupie DOC);
- z przerzutami do kości (w momencie rozpoczęcia badania) (25% w grupie SOT vs 13% w grupie DOC) i bez (31% w grupie SOT vs 13% w grupie DOC).

Nie wykazano interakcji między subpopulacjami wydzielonymi ze względu na linię leczenia oraz stan sprawności ECOG.

**Tabela 26. ORR dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w podgrupach**

Punkt końcowy	Podgrupa		Mediana obserwacji [mies.]	n/N (%)		OR (95% CI)	Wartość p dla interakcji
				SOT	DOC		
ORR	Liczba wcześniejszych linii leczenia	1	17,7	16/77 (21)	9/78 (12)	2,02 (0,83; 4,92)	0,763
		2		26/65 (40)	12/69 (17)	<b>3,10 (1,39; 6,92)</b>	
		>2		6/29 (21)	2/27 (7)	3,14 (0,58; 17,03)	
	Stan sprawności ECOG	0		20/59 (34)	8/59 (14)	<b>4,02 (1,44; 11,17)</b>	0,325
		1		28/112 (25)	15/115 (13)	<b>2,16 (1,07; 4,34)</b>	
	Przerzuty do OUN	Tak		16/58 (28)	6/60 (10)	<b>3,33 (1,20; 9,28)</b>	bd
		Nie		32/113 (28)	17/114 (15)	<b>2,30 (1,17; 4,51)</b>	
	Przerzuty do wątroby	Tak		4/30 (13)	5/35 (14)	1,50 (0,28; 8,09)	bd
		Nie		44/141 (31)	18/139 (13)	<b>3,15 (1,69; 5,89)</b>	
	Przerzuty do kości (w momencie rozpoczęcia badania)	Tak		20/81 (25)	9/69 (13)	<b>2,81 (1,11; 7,16)</b>	bd
		Nie		28/90 (31)	14/105 (13)	<b>3,12 (1,48; 6,59)</b>	

Skróty: OR – iloraz szans; bd – brak danych;

W grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC stwierdzono szybsze uzyskanie odpowiedzi na leczenie (1,4 mies. vs 2,8 mies.) oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie (8,6 mies. vs 6,8 mies.).

**Tabela 27. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej**

Punkt końcowy	Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC		HR (95% CI), p
		N	Mediana [mies.]	N	Mediana [mies.]	
TTR	17,7	48	1,4 (zakres: 1,2; 8,3)	23	2,8. (zakres: 1,3; 11,3)	bd
DoR		48	8,6 (95% CI: 7,1; 18,0)	23	6,8 (95% CI: 4,3; 8,3)	bd

#### Jakość życia

W badaniu CodeBreak 200 jakość życia mierzono kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 i jego modulem skierowanym do chorych na raka płuca – EORTC-QLQ-LC13. Stwierdzono IS dłuższy czas do pogorszenia jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz niektórych objawów (duszność i kaszel) w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC.

**Tabela 28. Czas do pogorszenia jakości życia i objawów klinicznych dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej**

Punkt końcowy	Mediana obserwacji [mies.]	SOT		DOC		HR (95% CI), p
		N	Mediana (95% CI) [tyg.]	N	Mediana (95% CI) [tyg.]	
<b>EORTC-QLQ-C30</b>						
Globalna jakość życia	17,7	171	9,3 (bd)	174	6,6 (bd)	<b>0,69 [0,53; 0,91], 0,005</b>
Funkcjonowanie fizyczne			15,1 (bd)		9,4 (bd)	<b>0,69 [0,52; 0,92], 0,007</b>
<b>EORTC-QLQ-LC13</b>						
Duszność	17,7	171	12,1 (bd)	174	6,6 (bd)	<b>0,63 [0,48; 0,83], &lt;0,001</b>
Kaszel			49,3 (bd)		15,2 (bd)	<b>0,55 [0,38; 0,80], &lt;0,001</b>
Ból w klatce piersiowej			34,9 (bd)		27,3 (bd)	0,84 [0,60; 1,18], 0,17

Zgodnie z wynikami oceny jakości życia kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 uwzględniającymi wszystkie wizyty stwierdzono IS lepszą jakość życia u pacjentów stosujących SOT względem DOC w globalnej ocenie jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym oraz duszności.

**Tabela 29. Średnie najmniejszych kwadratów dla zmiany wyników kwestionariusza oceny jakości życia EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych (uwzględniająca wszystkie oceny\*) dla porównania SOT vs DOC u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej**

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

\* Uwzględniono wszystkie wizyty od wizyty wyjściowej, w tym także wizyty po 12 tygodniu.

<sup>^</sup> Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

<sup>^^</sup> Niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

Skróty: LSM – (ang. *least squares mean*) średnia najmniejszych kwadratów;

**Wyniki badania CodeBreak 100****Tabela 30. Wybrane wyniki z badania CodeBreak 100 – mediany PFS i OS u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C w populacji ogólnej stosujących SOT**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Faza badania	N	Mediana [95% CI]
PFS	9,3 <sup>^</sup>	II	123	6,7 mies. [4,9; 8,1]
	12,2 <sup>*</sup>	II	124	6,8 mies. [5,1; 8,2]
	15,3	II	124	6,8 mies. [5,1; 8,2]
	24,9 <sup>**</sup>	I+II	172	6,3 mies. [5,3; 8,2]
OS	9,3 <sup>*</sup>	II	126	12,0 mies. [9,5; NE]
	15,3	II	126	12,5 mies. [10,0; NE]
	24,9 <sup>**</sup>	I+II	174	12,5 mies. [10,0; 17,8]

<sup>^</sup> Dane pochodzą z publikacji Li 2021.

<sup>\*</sup> Dane pochodzą z raportu NICE 2022

<sup>\*\*</sup> Dane pochodzą z publikacji Dy 2022

Skróty: NE – niemożliwe do oszacowania; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji;

Dla najdłuższego okresu obserwacji fazy II badania (15,3 mies.) mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 6,8 mies. (95% CI: 5,1; 8,2), a mediana OS 12,5 mies. (95% CI: 10,0; NE).

**SOT vs NIN+DOC – zestawienie wyników**

Ze względu na rozbieżności w charakterystyce pacjentów włączonych do badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1 odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Wyniki zaprezentowano w postaci jakościowego zestawienia wyników.

Mediana PFS w populacji ogólnej dla SOT wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8), dla NIN+DOC 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,5), dla populacji w 2. linii leczenia mediany PFS były zbliżone: dla SOT 4,2 mies. (95% CI: bd), dla NIN+DOC 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,5). Ogólną odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej uzyskało 28% pacjentów stosujących SOT oraz 5% pacjentów stosujących NIN+DOC, dla populacji w 2. linii leczenia 21% pacjentów stosujących SOT oraz 5% pacjentów stosujących NIN+DOC.

**Tabela 31. Zestawienie wyników badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1 dla punktu końcowego przeżycie wolne od progresji\***

Punkt końcowy	SOT			NIN+DOC		
	N	Mediana obserwacji [mies.]	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana obserwacji [mies.]	Mediana PFS (95% CI) [mies.]
<b>Populacja ogółem<sup>^</sup></b>						
PFS	171	17,7	5,6 (4,3; 7,8)	322	31,7	4,2 (2,8; 4,5)
<b>Populacja w 2. linii leczenia</b>						
PFS	77	17,7	4,2 (bd)	322	31,7	4,2 (2,8; 4,5)

\* powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością, ze względu na znaczne różnice między badaniami

<sup>^</sup> W przypadku badania CodeBreak 200 ≥2 linia leczenia, w przypadku badania LUME-Lung1 2. linia leczenia

Skróty: DOC – docetaksel; NIN – nintedan b; PFS – przeżycie wolne od progresji; SOT – sotorasib

**Tabela 32. Zestawienie wyników badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1 dla punktu końcowego ogólna odpowiedź na leczenie\***

Punkt końcowy	SOT		NIN+DOC	
	Mediana obserwacji [mies.]	n/N (%)	Mediana obserwacji [mies.]	n/N (%)
<b>Populacja ogółem<sup>^</sup></b>				
ORR	17,7	48/171 (28)	31,7	15/322 (5)
<b>Populacja w 2. linii leczenia</b>				
ORR	17,7	16/77 (21)	31,7	15/322 (5)

\* powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością, ze względu na znaczne różnice między badaniami

<sup>^</sup> W przypadku badania CodeBreak 200 ≥2 linia leczenia, w przypadku badania LUME-Lung1 2. linia leczenia

Skróty: DOC – docetaksel; NIN – nintedan b; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie; SOT – sotorasib

### **SOT vs pemetreksed**

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uwzględnił pemetreksed jako dodatkowy komparator wyjaśniając, że *najnowsze wytyczne ESMO wskazują, że docetaksel i pemetreksed stosowane w monoterapii cechują się porównywalną skutecznością w ramach terapii zaawansowanego raka płuca. Potwierdzają to także randomizowane badania kliniczne oraz ich metaanaliza przedstawiona w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda (AWA 2016), cytowana także w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tecenriq (AWA 2018). W ramach omawianego porównania wykazano, że pemetreksed i docetaksel nie różnią się między sobą w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Wyniki pochodzące z AKL Keytruda 2016 przytoczono w aneksie A1 do pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych.*

### **SOT vs chemioterapia dwulekowa – zestawienie wyników**

Ze względu na znaczne różnice między badaniami CodeBreak 100 i Cortellini 2021 uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia jakościowego wyników dla PFS i OS. W badaniu CodeBreak 100 w populacji [redacted] ITT osiągnięto wyższe mediany zarówno PFS, jak i OS w porównaniu do populacji leczonej w 2. linii leczenia chemioterapią dwulekową (po pembrolizumabie).

**Tabela 33. PFS i OS dla chemioterapii dwulekowej i SOT – zestawienie wyników badań Cortellini 2021 oraz CodeBreak 100\***

Punkt końcowy	P-CTH (pacjenci po poprzedniej immunoterapii pembrolizumabem)		SOT (pacjenci w większości po poprzedniej P-CTH i immunoterapii)	
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]
<b>2. linia leczenia P-CTH i SOT</b>				
PFS	191	4,1 (3,2; 5,3)	53	[redacted]
OS	191	7,5 (5,9; 8,9)	54	[redacted]
<b>2. linia leczenia P-CTH i populacja ITT^ SOT</b>				
PFS	191	4,1 (3,2; 5,3)	172	6,3 (5,3; 8,2)
OS	191	7,5 (5,9; 8,9)	174	12,5 (10,0; 17,8)

\* powyższe wynki należy interpretować z ostrożnością, ze względu na znaczne różnice między badaniami

^ leczenie w ≥2. linii

Skróty: DOC – docetaksel; ITT – intention to treat; NE – niemożliwe do oszacowania; NIN – nintedanib; OS – przeżycie całkowite; P-CTH – dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny; PFS – przeżycie wolne od progresji; SOT – sotoras b

### **Wyniki badań efektywności praktycznej**

Wyniki badań efektywności praktycznej przedstawiono w aneksie do dokumentu zawierającego uzupełnienie analiz zgodnie z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Do badań obserwacyjnych włączano pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 (badania: Julve 2021 72%, Badanie 436 ECOG 0: 13%, ECOG 1: 61%, Badanie 442 ECOG 0: 27%, ECOG 1: 62%, Cadranel 2022 ECOG 0: 20%, ECOG 1: 61%), ECOG ≥2 (Julve 2021: brak danych; badanie 436: ECOG 2: 26%; badanie 442 ECOG 2: 11%; Cadranel 2022: ECOG2: 17%; ECOG 3: 2%). W badaniu Julve 2021 (nie podano okresu obserwacji, wskazano, że dane są niedojrzałe) w populacji ogólnej osiągnięto medianę PFS 6,1 mies. (95% CI: 5,6; nie osiągnięto), w badaniu 436 (Awad 2022, nie podano mediany okresu obserwacji, pierwszego pacjenta włączono w dn. 29.01.2021 r., data cut-off: 22.06.2022 r.) w populacji ogólnej 6,7 mies. (95% CI: 4,6; 8,3), natomiast w badaniu CodeBreak 200 mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8).

Przedstawiono również wyniki dla analizy w podgrupach z Badania 436. Dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 mediana PFS wyniosła 6,4 mies. (95% CI: 2,7; 12,8), ECOG 1: 7,1 mies. (95% CI: 3,6; 9,0), zaś ECOG 2: 6,5 mies. (95% CI: 3,4; 9,1). W badaniu CodeBreak 200 mediana PFS dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 wyniosła 8,4 mies. oraz ECOG 1: 4,4 mies.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### SOT vs DOC – porównanie bezpośrednie

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu CodeBreak 200 włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę SOT lub DOC (łącznie 320 pacjentów: 169 w grupie SOT i 151 w grupie DOC).

**Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania CodeBreak 200**

Punkt końcowy		n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH/NNT (95% CI)
		SOT	DOC		
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 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)*	2/151 (1)*	0,45 (0,04; 4,88)	-0,01 (-0,03; 0,01)
SAE związane z leczeniem		18/169 (11)	34/151 (23)	<b>0,47 (0,28; 0,80)</b>	<b>NNT = 9 (5; 27)</b>

\* przyczyny zgonów: SOT: śródmiąższowa choroba płuc (1 pacjent); DOC: niedrożność jelit (1 pacjent), niewydolność wielonarządowa (1 pacjent)

U większości pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (u 98% pacjentów zarówno w grupie stosującej SOT, jak i DOC). Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3. W grupie stosującej SOT względem DOC oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania terapii. Wykazano IS niższe względne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do modyfikacji dawki oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC.

**Tabela 35. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC raportowane dla ≥10% w co najmniej jednym ramieniu u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Punkt końcowy		n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH/NNT (95% CI)
		SOT	DOC		
Biegunka	Ogółem	57/169 (34%)	28/151 (19%)	<b>1,82 [1,22; 2,70]</b>	<b>NNH = 6 [4; 17]</b>
	≥3. stopnia	20/169 (12%)	3/151 (2%)	<b>5,96 [1,81; 19,65]</b>	<b>NNH = 10 [6; 22]</b>
Zmęczenie	Ogółem	11/169 (7%)	38/151 (25%)	<b>0,26 [0,14; 0,49]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>
Łysienie	Ogółem	2/169 (1%)	31/151 (21%)	<b>0,06 [0,01; 0,24]</b>	<b>NNT = 6 [4; 8]</b>
Nudności	Ogółem	24/169 (14%)	30/151 (20%)	0,71 [0,44; 1,17]	-0,06 [-0,14; 0,03]
Niedokrwistość	Ogółem	5/169 (3%)	27/151 (18%)	<b>0,17 [0,07; 0,42]</b>	<b>NNT = 7 [5; 13]</b>
Zmniejszony apetyt	Ogółem	18/169 (11%)	21/151 (14%)	0,77 [0,42; 1,38]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	1/169 (1%)	17/151 (11%)	<b>0,05 [0,01; 0,39]</b>	<b>NNT = 10 [7; 19]</b>
Astenia	Ogółem	7/169 (4%)	16/151 (11%)	<b>0,39 [0,17; 0,92]</b>	<b>NNT = 16 [9; 144]</b>
Zaparcia	Ogółem	5/169 (3%)	16/151 (11%)	<b>0,28 [0,10; 0,74]</b>	<b>NNT = 14 [8; 48]</b>
Wzrost stężenia ALT	Ogółem	17/169 (10%)	0/151 (0%)	<b>31,29 [1,90; 515,96]</b>	<b>NNH = 9 [6; 18]</b>
Wzrost stężenia AST	Ogółem	17/169 (10%)	0/151 (0%)	<b>31,29 [1,90; 515,96]</b>	<b>NNH = 9 [6; 18]</b>
Neutropenia	Ogółem	2/169 (1%)	20/151 (13%)	<b>0,09 [0,02; 0,38]</b>	<b>NNT = 9 [6; 16]</b>

Punkt końcowy		n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH/NNT (95% CI)
		SOT	DOC		
	≥3. stopnia	0/169 (0%)	18/151 (12%)	<b>0,02 [0,001; 0,40]</b>	<b>NNT = 9 [6; 16]</b>
Neuropatia obwodowa	Ogółem	0/169 (0%)	15/151 (10%)	<b>0,03 [0,002; 0,48]</b>	<b>NNT = 11 [7; 20]</b>

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC raportowanych dla ≥10% pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C stwierdzono IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki (ogółem i ≥3. stopnia), wzrostu stężenia ALT ogółem i wzrostu stężenia AST ogółem. W grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC wykazano IS niższe ryzyko wystąpienia: zmęczenia ogółem, łysienia ogółem, niedokrwistości ogółem, zapalenia jamy ustnej ogółem, astenii ogółem, zaparc ogółem, neutropenii (ogółem i ≥3. stopnia) i neuropatii obwodowej ogółem.

**Tabela 36. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania SOT vs DOC raportowane dla ≥10% w co najmniej jednym ramieniu u pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	RD/NNH/NNT (95% CI)
	SOT	DOC		
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]
Gorączka	11/169 (7%)	20/169 (13%)	<b>0,49 [0,24; 0,99]</b>	<b>NNT = 15 [8; 576]</b>
Ból mięśni	9/169 (5%)	15/151 (10%)	0,54 [0,24; 1,19]	-0,05 [-0,10; 0,01]
Obrzęk obwodowy	5/169 (3%)	19/151 (13%)	<b>0,24 [0,09; 0,61]</b>	<b>NNT = 11 [7; 27]</b>

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SOT vs DOC raportowanych u ≥10% pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C stwierdzono IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki, wzrostu stężenia ALT i wzrostu stężenia AST. Wykazano jednocześnie IS niższe względne ryzyko wystąpienia: zmęczenia, gorączki i obrzęku obwodowego.

### **SOT vs NIN+DOC – zestawienie wyników**

Ze względu na rozbieżności w charakterystyce pacjentów włączonych do badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1 odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Wyniki zaprezentowano w postaci jakościowego zestawienia wyników.

W obu badaniach najczęściej i z podobną częstością występowały biegunka (SOT 41% vs NIN+DOC 42%) i nudności (SOT 26% vs NIN+DOC 24%). U pacjentów stosujących SOT rzadziej występowało zmęczenie (16% vs 30%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (11% vs 26%) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (11% vs 29%), łysienie (2% vs 16%) neutropenia (2% vs 14%) oraz gorączka (7% vs 13%). Z podobną częstością występowały: duszność (19% vs 19%), kaszel (13% vs 15%), wymioty (13% vs 17%), zmniejszony apetyty (23% vs 22%). W grupie pacjentów stosujących SOT częściej stwierdzano: zaparcie (13% vs 5%), niedokrwistość (17% vs 5%).

**Tabela 37. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia dla porównania SOT vs NIN+DOC – zestawienie wyników\***

Rodzaj AE	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

### **Wyniki badań efektywności praktycznej**

W badaniu Julve 2021, AE ogółem odnotowano u 44% pacjentów, AE  $\geq 3$ . stopnia u 9% pacjentów, AE prowadzące do redukcji dawki u 19%.

W publikacji Awad 2022, AE związane z leczeniem ogółem odnotowano u 65% pacjentów, AE związane z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia ogółem u 23% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania terapii u 7% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji dawki u 26% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu u 1% (1 zgon z powodu zapalenia płuc) pacjentów, SAE związane z leczeniem u 26% pacjentów.

Do najczęściej występujących (u  $\geq 10\%$  pacjentów) działań niepożądanych związanych z leczeniem ogółem zareportowanych w publikacji Awad 2022 należały: biegunka, nudności, wzrost stężenia ALP oraz wzrost stężenia ALT.

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa SOT w analizowanym wskazaniu.

### **4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

#### **Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Lumykras**

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt podlega dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego LUMYKRAS w monoterapii oceniano u 359 pacjentów z guzami litymi z mutacją KRAS G12C, którzy otrzymywali 960 mg leku doustnie raz na dobę w monoterapii. Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy LUMYKRAS wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: od 0,02 do 21).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (34%), nudności (25%) i zmęczenie (21%). Najczęstszymi ciężkimi (stopień  $\geq 3$ .) działaniami niepożądanymi były: zwiększenie aktywności AIAT (5%), zwiększenie aktywności AspAT (4%) i biegunka (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego przerwania leczenia były: zwiększenie aktywności AIAT (1%) i AspAT (1%) oraz polekowe uszkodzenie wątroby (1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do modyfikacji dawki były: zwiększenie aktywności AIAT (6%), biegunka (6%), zwiększenie aktywności AspAT (6%), nudności (3%), podwyższony poziom fosfatazy zasadowej we krwi (3%) i wymioty (2%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności określone w ChPL Lumykras dotyczą występowania hepatotoksyczności oraz śródmiąższowej choroby płuc (ILD) / zapalenia płuc.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Lumykras przedstawiono poniżej:

**Tabela 38. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ )**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Sotorasib
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty Zaparcie Ból brzucha <sup>a</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Gorączka
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

<sup>a</sup> Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza

### 4.3. Komentarz Agencji

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno otwarte, randomizowane badanie kliniczne CodeBreaK 200, dotyczące zastosowania sotorasibu (SOT) w porównaniu z docetakselem (DOC) u uprzednio leczonych pacjentów z lokalnie zaawansowanym, nieresekcyjnym przerzutowym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C. Ponadto przedstawiono

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sotorasib z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem. Odstąpiono również od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność badań. W związku z powyższym, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono zestawienie jakościowe wyników badania CodeBreaK 200 dla SOT oraz randomizowanego badania III fazy LUME-Lung1 dla NIN+DOC.



W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności pemetreksedu (na podstawie AWA Keytruda 2016<sup>5</sup>) oraz chemioterapii dwulekowej (zestawienie jakościowe wyników badania CodeBreak 100 dla SOT oraz retrospektywnego badania obserwacyjnego Cortellini 2021 dla chemioterapii dwulekowej, stosowanej w drugiej linii leczenia, po pembrolizumabie).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej SOT opisanych w trzech publikacjach: Julve 2021, Awad 2022, Cadranel 2022.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CodeBreak 200 było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. Wyniki analizy wykazały IS dłuższe PFS w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC w populacji ogólnej (34% redukcja ryzyka progresji lub zgonu; HR=0,66 (95% CI 0,51; 0,86), jednostronna wartość p=0,0017). Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w grupie badanej oraz 4,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Oszacowany wskaźnik 12-mies. PFS oceniany przez niezależną komisję (BIRC) w populacji ogólnej wynosił 25% w grupie badanej oraz 10% w grupie kontrolnej.

Wyniki analizy nie wykazały IS różnic w przeżyciu całkowitym między badanymi grupami. Należy wziąć pod uwagę fakt, że hipoteza badania dotyczyła pierwszorzędownego punktu końcowego (PFS). Ze względu na zalecenie FDA zmieniono pierwotny plan badania – zamiast planowanych 650 pacjentów do badania włączono 345 chorych, przez co utracono moc statystyczną do oceny różnic w zakresie OS. Dodatkowo po wystąpieniu progresji choroby 36% pacjentów z grupy badanej i 42% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło kolejną linię leczenia. Zgodnie z sugestią FDA dopuszczono możliwość cross-over – z grupy kontrolnej do grupy badanej przeszło 26% chorych. Spośród chorych w grupie DOC, u których doszło do progresji 34% rozpoczęło leczenie inhibitorem KRAS G12C (w tym SOT).

W grupie SOT względem DOC wykazano IS większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR; 28% vs 13%, RR=2,12 (95% CI: 1,35; 3,33), p<0,001) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR; 83% vs 60%, RR=1,37 (95% CI: 1,19; 1,57)). Ponadto w grupie SOT w porównaniu do grupy DOC stwierdzono IS wyższy odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową (80% vs 63%, RR=1,28 (95% CI: 1,10; 1,49)).

W badaniu CodeBreak 200 jakość życia mierzono kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 i jego modułem przeznaczonym dla chorych na raka płuca – EORTC-QLQ-LC13. Stwierdzono IS dłuższy czas do pogorszenia jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz niektórych objawów (duszność i kaszel) w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC. Zgodnie z wynikami oceny jakości życia kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 uwzględniającymi wszystkie wizyty stwierdzono IS lepszą jakość życia u pacjentów stosujących SOR względem DOC w globalnej ocenie jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym oraz duszności.

W odniesieniu do porównania SOT z NIN + DOC, ze względu na znaczne różnice między badaniami CodeBreak 200 i LUME-Lung1 istniała możliwość przedstawienia jedynie jakościowego zestawienia wyników PFS i ORR. Mediana PFS w populacji ogólnej dla SOT wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8), dla NIN+DOC 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,5), dla populacji w 2. linii leczenia mediany PFS były zbliżone: dla SOT 4,2 mies. (95% CI: bd), dla NIN+DOC 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,5). Ogólną odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej uzyskało 28% pacjentów stosujących SOT oraz 5% pacjentów stosujących NIN+DOC, dla populacji w 2. linii leczenia 21% pacjentów stosujących SOT oraz 5% pacjentów stosujących NIN+DOC.

W odniesieniu do porównania z pemetreksedem (komparator dodatkowy) wnioskodawca wskazał, że *najnowsze wytyczne ESMO wskazują, że docetaksel i pemetreksed stosowane w monoterapii cechują się porównywalną skutecznością w ramach terapii zaawansowanego raka płuca. Zdaniem wnioskodawcy, potwierdzają to także randomizowane badania kliniczne oraz ich metaanaliza przedstawiona w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda (AWA 2016), cytowana także w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tecenriq (AWA 2018). W ramach omawianego porównania wykazano, że pemetreksed i docetaksel nie różnią się między sobą w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.*

W ramach porównania skuteczności SOT i chemioterapii dwulekowej wnioskodawca przedstawił zestawienie jakościowe wyników dla PFS i OS z badań CodeBreak 100 i Cortellini 2021. W badaniu CodeBreak 100 w populacji [redacted] ITT osiągnięto wyższe mediany zarówno PFS, jak i OS w porównaniu do populacji leczonej w 2. linii leczenia chemioterapią dwulekową (po pembrolizumabie). W badaniu CodeBreak 100 dotyczącym stosowania SOT mediana PFS w populacji ITT wyniosła 6,3 mies. (95% CI: 5,3; 8,2), a mediana OS 12,5 mies. (95% CI: 10,0; 17,8), natomiast w badaniu Cortellini 2021 mediana PFS wyniosła 4,1 mies. (95% CI: 3,2; 5,3), a mediana OS 7,5 mies. (95% CI: 5,9; 8,9).

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/207/AW/207\\_AW\\_4351\\_38\\_Keytruda\\_pembrolizumab\\_AKL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AKL.pdf)

Do badań obserwacyjnych efektywności praktycznej włączano pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 (badania: Julve 2021 72%, Badanie 436 ECOG 0: 13%, ECOG 1: 61%, Badanie 442 ECOG 0: 27%, ECOG 1: 62%, Cadranel 2022 ECOG 0: 20%, ECOG 1: 61%), ECOG  $\geq 2$  (badania: Julve 2021 brak danych, Badanie 436 ECOG 2: 26%, Badanie 442 ECOG 2: 11%, Cadranel 2022 ECOG2: 17%, ECOG 3: 2%). W badaniu Julve 2021 (nie podano okresu obserwacji, wskazano, że dane są niedojrzałe) w populacji ogólnej osiągnięto medianę PFS 6,1 mies. (95% CI: 5,6; nie osiągnięto), w badaniu 436 (Awad 2022, nie podano mediany okresu obserwacji, pierwszego pacjenta włączono w dn. 29.01.2021 r., data cut-off: 22.06.2022 r.) w populacji ogólnej mediana PFS wyniosła 6,7 mies. (95% CI: 4,6; 8,3), natomiast w badaniu CodeBreak 200 mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8). Przedstawiono również wyniki dla analizy w podgrupach z Badania 436. Dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 mediana PFS wyniosła 6,4 mies. (95% CI: 2,7; 12,8), ECOG 1: 7,1 mies. (95% CI: 3,6; 9,0), zaś ECOG 2: 6,5 mies. (95% CI: 3,4; 9,1). W badaniu CodeBreak 200 mediana PFS dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 wyniosła 8,4 mies. oraz ECOG 1: 4,4 mies.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu CodeBreak 200 włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę SOT lub DOC (łącznie 320 pacjentów: 169 w grupie SOT i 151 w grupie DOC). U większości pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (u 98% pacjentów zarówno w grupie stosującej SOT, jak i DOC). Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . w grupie stosującej SOT względem DOC oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania terapii. Wykazano IS niższe względne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do modyfikacji dawki oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC raportowanych dla  $\geq 10\%$  pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C stwierdzono IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki (ogółem i  $\geq 3$ . stopnia), wzrostu stężenia ALT ogółem i wzrostu stężenia AST ogółem. W grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC wykazano IS niższe ryzyko wystąpienia: zmęczenia ogółem, łysienia ogółem, niedokrwistości ogółem, zapalenia jamy ustnej ogółem, astenii ogółem, zaparcie ogółem, neutropenii (ogółem i  $\geq 3$ . stopnia) i neuropatii obwodowej ogółem. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SOT vs DOC raportowanych u  $\geq 10\%$  pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C stwierdzono IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki, wzrostu stężenia ALT i wzrostu stężenia AST. Wykazano jednocześnie IS niższe względne ryzyko wystąpienia: zmęczenia, gorączki i obrzęku obwodowego.

Ze względu na znaczne różnice między badaniami CodeBreak 200 i LUME-Lung1 uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia jakościowego wyników. W obu badaniach najczęściej i z podobną częstością występowały biegunka (SOT 41% vs NIN+DOC 42%) i nudności (SOT 26% vs NIN+DOC 24%). U pacjentów stosujących SOT rzadziej występowało zmęczenie (16% vs 30%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (11% vs 26%) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (11% vs 29%), łysienie (2% vs 16%) neutropenia (2% vs 14%) oraz gorączka (7% vs 13%). Z podobną częstością występowały: duszność (19% vs 19%), kaszel (13% vs 15%), wymioty (13% vs 17%), zmniejszony apetyt (23% vs 22%). W grupie pacjentów stosujących SOT częściej stwierdzano: zaparcie (13% vs 5%), niedokrwistość (17% vs 5%).

W badaniu Julve 2021 AE ogółem odnotowano u 44% pacjentów, AE  $\geq 3$ . stopnia u 9% pacjentów, AE prowadzące do redukcji dawki u 19%. W publikacji Awad 2022 AE związane z leczeniem ogółem odnotowano u 65% pacjentów, AE związane z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia ogółem u 23% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania terapii u 7% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji dawki u 26% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu u 1% (1 zgon z powodu zapalenia płuc) pacjentów, SAE związane z leczeniem u 26% pacjentów. Do najczęściej występujących (u  $\geq 10\%$  pacjentów) działań niepożądanych związanych z leczeniem ogółem zaraportowanych w publikacji Awad 2022 należały: biegunka, nudności, wzrost stężenia ALP oraz wzrost stężenia ALT.

Analiza charakteryzuje się szeregiem ograniczeń. Do ograniczeń głównego badania RCT CodeBreak 200 należą brak zaślepienia oraz dopuszczenie efektu cross-over, co wpłynęło na wyniki analizy przeżycia. W analizie nie przeprowadzono dodatkowych analiz z zastosowaniem metod statystycznych pozwalających na zniwelowanie powyższego efektu. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio SOT z innymi wybranymi komparatorami (poza DOC), dlatego też przedstawiono zestawienia jakościowe wyników pochodzących z badań dla komparatorów, które charakteryzowały się znaczną heterogenicznością.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

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

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównywano z wybranymi komparatorami tj. docetakselem (DOC) oraz DOC w skojarzeniu z nitenanibem (NIN). Jako komparatory dodatkowe uwzględniono pemetreksed (PMX) oraz schematy chemioterapii dwulekowej oparte o pochodną platyny.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) dla porównań SOT vs DOC, SOT vs DOC + NIN<sup>6</sup> oraz SOT vs PMX.

Dodatkowo, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania efektywności sotorasibu i dubletu chemioterapii opartej o pochodne platyny w analizie ekonomicznej przedstawiono zestawienie kosztów terapii.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorca).

*Współpłacenie pacjentów za leki występuje jedynie w przypadku deksametazonu stosowanego jako premedykacja w ramach leczenia DOC – lek ten finansowany jest w części A wykazu leków refundowanych. Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za wspomniany lek, finalne wyniki z obu perspektyw są niemal identyczne. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, traktując obie perspektywy jako tożsame.*

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący [REDACTED].

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

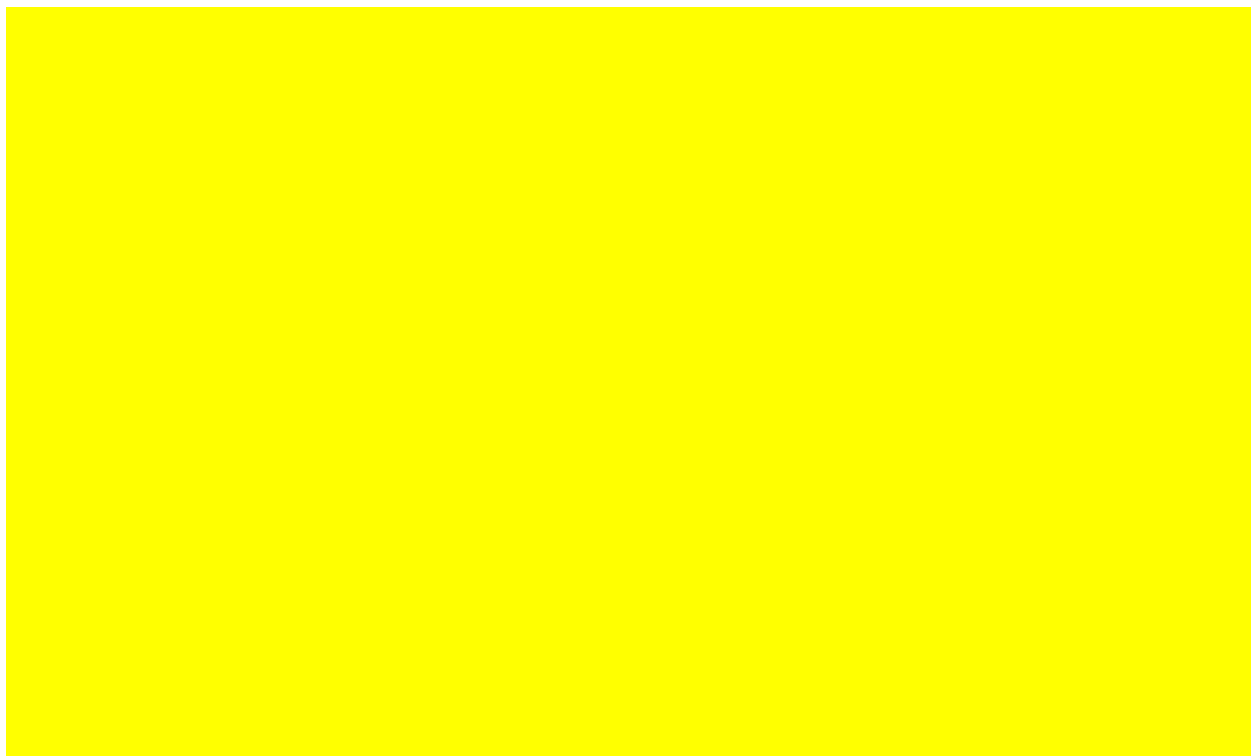
Analizę CUA przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę, który dostosowano do warunków polskich poprzez wykorzystanie odpowiednich danych wejściowych i zmianę zakresu uwzględnionych obliczeń.

[REDACTED]

[REDACTED]

Schemat modelu zaprezentowano na rycinie poniżej.

<sup>6</sup>Porównanie SOT vs DOC + NIN dotyczy populacji zawężonej do 2. linii NDRP o typie raka gruczołowego lub z przewagą gruczołakoraka.



Rysunek 2. Struktura modelu uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



W celu określenia efektywności terapii NIN + DOC uwzględniono względny efekt leczenia NIN + DOC vs DOC.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 tygodnia oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

W związku z odpowiedzią na pismo ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych analizę ekonomiczną wnioskodawcy uzupełniono o porównanie SOT z pemetreksedem (PMX). Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, 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 do efektywności terapii przyjęto jak dla DOC.

Szczegółowy opis założeń i parametrów modelu znajduje się w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.1 i 2.2.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania SOT na podstawie danych międzynarodowego randomizowanego badania III fazy – CodeBreak200 przedstawiającym wyniki bezpośredniego porównania SOT vs DOC oraz jednoramiennego badania CodeBreak100 oceniającego SOT we wnioskowanej populacji.

W odniesieniu do wyników OS wskazano, iż 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, dokonanej 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).

W odniesieniu do PFS dla ramienia SOT względem DOC uwzględniono wyniki bezpośrednio raportowane w badaniu CodeBreaK200.

Efektywność kliniczną docetekselu modelowano w oparciu o wyniki dotyczące OS i PFS z badania SELECT-1.

W uzasadnieniu wyboru danych źródłowych dla DOC wskazano na wyższe wyniki dotyczące PFS i OS raportowane w badaniu CodeBreaK200 w porównaniu z badaniem SELECT-1 oraz innymi odnalezionymi badaniami klinicznymi dotyczącymi skuteczności DOC w analizowanej populacji. Wskazano, iż 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 leczenia 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 do OS w ramieniu DOC z badania CodeBreaK200 wydają się być zawyżone.

Szczegółowe wartości parametrów HR (PFS i OS) dla porównania SOT vs DOC przyjęte w AE przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Porównanie SOT vs DOC – zestawienie wartości HRs (źródło AE Wnioskodawcy)**

Parametr	HR [95% CI]
<b>OS</b>	
<b>PFS</b>	
Wartość HR dla PFS uwzględniona w analizie	0,66 [0,51; 0,86]

<sup>^</sup>pierwotna 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.

W odniesieniu do efektywności klinicznej pemetreksedu, w analizie ekonomicznej przyjęto porównywalną skuteczność PMX i DOC w zaawansowanym raku płuca bazując na randomizowanych badaniach klinicznych oraz ich metaanalizie przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla leku Keytruda 2016. Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w aneksie do pisma w sprawie spełnienia wymagań minimalnych.

Skuteczność terapii NIN + DOC określono w oparciu o wyniki badania LUME-Lung-1, w którym porównano NIN + DOC vs DOC u pacjentów z zaawansowanym NDRP.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOT oraz DOC przyjęto na podstawie danych z badania CodeBreaK200 prezentowanych w analizie klinicznej. Dla ramienia NIN + DOC dane wykorzystano z badania LUME Lung-1.

### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi,

- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.

#### Koszty interwencji i komparatorów.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Lumykras będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 40. Koszty produktu leczniczego Lumykras**

Opakowanie		CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]
Lumykras (sotorasib), 240 tab. x 120 mg						

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **PO** – poziom odpłatności; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Koszty poszczególnych substancji czynnych uwzględnione w modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Koszty leków uwzględnione w obliczeniach wnioskodawcy - koszt za jednostkę (źródło AE wnioskodawcy)**

Substancja czynna	Koszt za mg [PLN]	Koszt za mg [PLN]
Docetaksel	0,79	2,24
Pemetreksed	0,42	3,10
Winore bina	2,06	5,70
Gemcytabina	0,05	0,10
Nintedanib	0,52	0,85
Filgrastym	1,03/ 1 mln j.	1,94 / 1 mln j.
Deksametazon	NFZ: 0,61 NFZ + pacjent: 0,80	
Kwas foliowy	0,00*	
Witamina B12	0,00	

\*preparaty nier refundowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu

Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami wyznaczono w oparciu o:

- dane w zakresie czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. time to treatment discontinuation), z uwzględnieniem relacji TTD i PFS w badaniu CodeBreaK100 dla SOT,
- krzywą PFS ustaloną na podstawie wyników badania SELECT 1 dla DOC,
- krzywą PFS ustaloną na podstawie wyników badania LUME-Lung-1 dla NIN + DOC.

#### Pozostałe koszty

Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie (źródło AE wnioskodawcy)**

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

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

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności raportowane w badaniu CodeBreak100 w zależności od czasu do zgonu (odcięcie danych w marcu 2021 r.).

**Tabela 43. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu – analiza podstawowa**


W modelu uwzględniono również spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Dane dotyczące spadków użyteczności przyjęto za autorami modelu globalnego na podstawie literatury lub analiz NICE.

W ramieniu komparatora naliczono spadek użyteczności (-0,025) związany z dożylnym podaniem DOC raportowany w publikacji Lewis 2010 przedstawiającej efektywność kosztową erlotynibu w porównaniu z DOC w leczeniu drugiej linii NDRP w Wielkiej Brytanii.

Szczegółowe omówienie danych wejściowych uwzględnionych w modelu przedstawiono w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy oraz w rozdz. 3.2. opracowania stanowiącego uzupełnienie raportu HTA przekazanego przez wnioskodawcę w związku z pismem o niespełnieniu wymagań minimalnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie SOT vs DOC, SOT vs PMX, SOT vs NIN + DOC (analiza CUA)

**Tabela 44. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównań: SOT vs DOC, SOT vs PMX, SOT vs NIN + DOC, perspektywa NFZ (źródło, AE wnioskodawcy)**

Parametr	SOT vs DOC		SOT vs PMX		SOT vs NIN + DOC	
	SOT	DOC	SOT	PMX	SOT	NIN + DOC
[Redacted]						
Całkowite koszty* [PLN]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leku	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Podanie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





**Tabela 45. Oszacowane miesięcznych kosztów stosowani schematów chemioterapii dwulekowej (źródło: aneks do pisma wnioskodawcy dot. niespełnienia wymagań minimalnych)**

Schemat leczenia	Miesięczny koszt terapii [PLN]	
	Koszt leków	Koszt łączny leków i ich podania
<b>Schematy zawierające cisplatynę</b>		
cisplatyna + etopozyd	214,15	2 601,29
cisplatyna + winorelbina	310,90 – 1 857,18	1 146,61 – 2 275,04
cisplatyna + gemcytabina	336,06 – 456,69	1 450,34 – 2 128,12
cisplatyna + docetaksel	247,54	804,69
cisplatyna + paklitaksel	207,07 – 267,46	818,28 – 1 798,50
cisplatyna + pemetreksed	637,63	1 194,78
<b>Schematy zawierające karboplatynę</b>		
karboplatyna + etopozyd	335,32	2 722,46
karboplatyna + winorelbina	401,78 – 1 270,28	1 237,49 – 1 688,14
karboplatyna + docetaksel	368,72	925,86
karboplatyna + paklitaksel	382,31 – 403,11	939,45 – 960,25
karboplatyna + gemcytabina	517,55	1 631,83

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted]

Ze względu na fakt, iż wnioskodawca przedstawił wyniki badania randomizowanego (CodeBreak200), w którym wykazano wyższość SOT vs DOC m.in. w odniesieniu do PFS i ORR, zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę jednokierunkową i oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

[Redacted]

<sup>7</sup> 175 926 zł

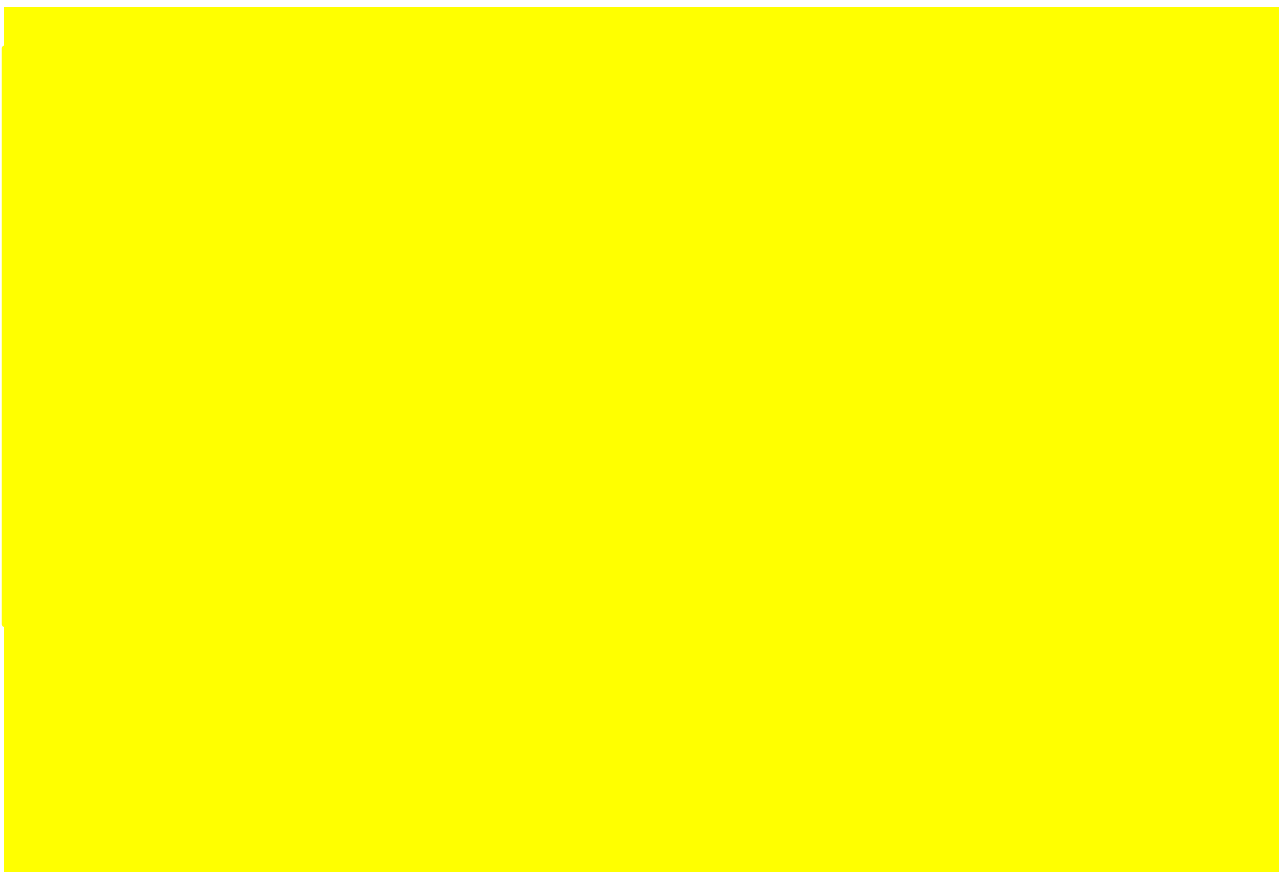
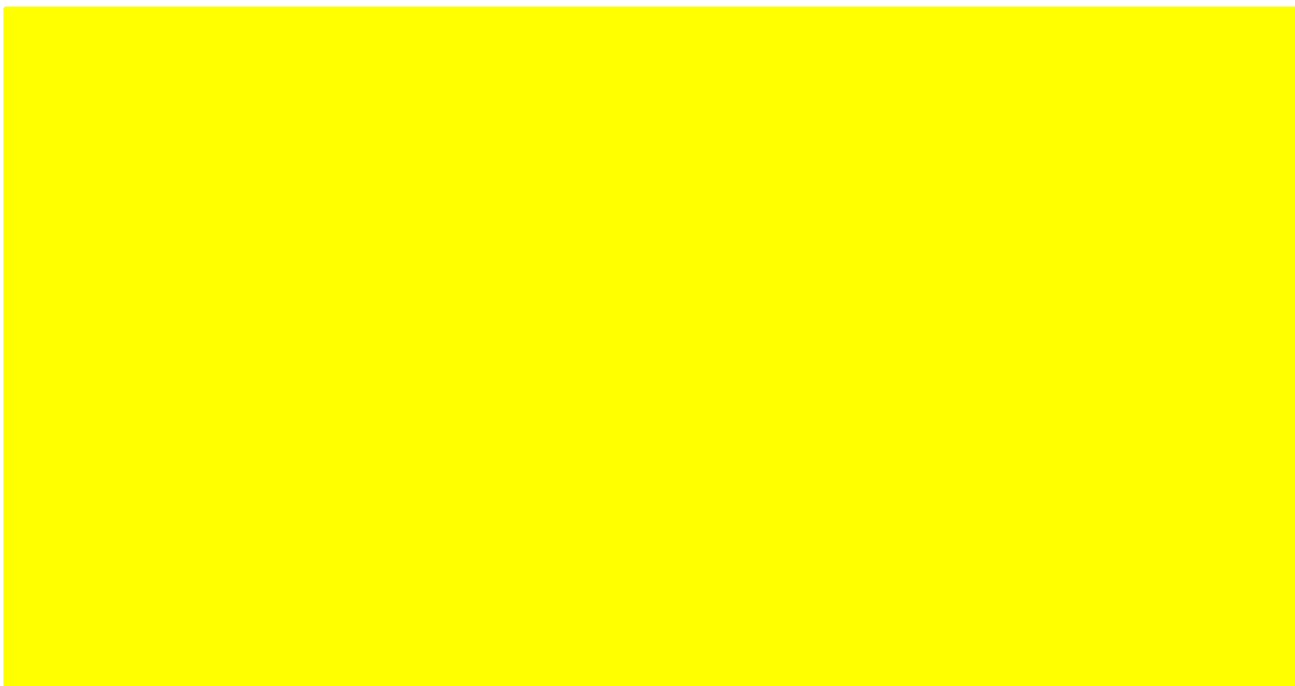
[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

---

<sup>8</sup>Uwzględniono użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP (I linia leczenia, IV stadium, ekspresja PD-L1 $\geq$ 50%)



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę CUA dla porównania z DOC, DOC + NIN oraz PMX. Ze względu na brak badań pozwalających na porównanie efektywności sotorasibu i dubletu chemioterapii opartej o pochodne platyny w analizowanej populacji, analizę ekonomiczną wnioskodawcy ograniczono do przedstawiania zestawienia kosztów terapii. Niemniej, biorąc pod uwagę brak przedstawienia przez wnioskodawcę danych klinicznych potwierdzających różnice kliniczne SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX (porównania efektywności klinicznej SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX miały charakter jakościowy), zdaniem analityków Agencji, dla powyższych porównań bardziej zasadne jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla porównania z DOC, DOC + NIN oraz PMX. Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów schematów chemioterapii dwulekowej. W analizie jako komparatory pominięto atezolizumab lub niwolumab, które zgodnie z zapisami programu B.9 mogą być stosowane u pacjentów nieleczonych immunoterapią I linii. Dyskusję dotyczącą komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszego opracowania.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową oraz probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił następujące ograniczenia analizy ekonomicznej:

- (...) Przeprowadzono porównanie pośrednie z rozważanymi komparatorami oraz ekstrapolację wyników poza horyzont badań.
- Efekt względny terapii NIN +DOC vs DOC (wyznaczony na potrzeby oceny skuteczności NIN +DOC) oszacowano na podstawie danych dla populacji pacjentów niezawężonej do pacjentów z mutacją KRAS z badania LUME-Lung-1. Względna skuteczność wspomnianych terapii w populacji docelowej może być inna. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Czas trwania leczenia schematami NIN + DOC i DOC przyjęto zgodnie z krzywymi PFS dla tych schematów, ze względu na brak danych dotyczących bezpośrednio czasu trwania leczenia w uwzględnionych badaniach klinicznych.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom w momencie wystąpienia progresji. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia wpływające na niepewność przeprowadzonych oszacowań:

- w zakresie wyników dotyczących przeżycia całkowitego dla porównania SOT vs DOC przeprowadzono interpolację wartości HR dla OS, której dokonano w oparciu o dostępne wartości HR dla PFS z badania CodeBreak200 i HR dla PFS i OS z badania CodeBreak100. Przy tym, należy zauważyć, iż nie przedstawiono uzasadnienia dla zastosowanej metody obliczeniowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono testowania metod statystycznych wykorzystywanych do korekcji efekty crossover tym np. RPSFT (z ang. Rank Preserving Structural FailureTime), IPE (z ang. Iterative Parameter Estimation) czy IPCW Inverse Probability of Censoring Weights. Nie przedstawiono również scenariusza zakładającego przyjęcie danych OS zgodnie z badaniem CodeBreak200 (HR=1,01 (0,77; 1,33)), co przekładałaby się na wzrost wartości ICUR,
- wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównań SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX wybrał analizę kosztów użyteczności odwołując się do wyników analizy klinicznej. Należy przy tym podkreślić, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX. Odstąpiono też od przeprowadzenia porównania pośredniego. W związku z powyższym porównanie SOT vs DOC + NIN miało charakter wyłącznie jakościowy, a względny efekt leczenia NIN + DOC vs DOC (współczynnik HR)

wyznaczono na podstawie danych z badania LUME-Lung-1, który odniesiono do danych dla DOC. Natomiast, w przypadku porównania SOT vs PMX analizę CUA przeprowadzono w oparciu o założenie braku różnic pomiędzy PMX i DOC bazując przede wszystkim na wynikach metaanalizy badań przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla leku Keytruda 2016. W obliczeniach w zakresie efektów zdrowotnych dla porównania SOT vs DOC przyjęto wynik dla porównania SOT vs PMX.

Podsumowując, zdaniem analityków Agencji, ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających różnice kliniczne SOT vs PMX oraz SOT vs DOC + NIN, dla powyższych porównań bardziej zasadne jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że ograniczenia związane z długoterminową ekstrapolacją danych oraz łączeniem w analizach wyników wielu heterogenicznych badań.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń danych wejściowych do modelu.

Zdaniem analityków Agencji ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane dotyczące kosztów poszczególnych substancji i procedur medycznych opierały się o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ oraz dane rozliczeniowe NFZ. Uwzględnione dane były aktualne na dzień złożenia wniosku. Dane kosztowe można uznać zatem za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

W związku z faktem, że efekty zdrowotne, uwzględnione w analizie ekonomicznej opierały się głównie na wynikach AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna polegała m.in. przeanalizowaniu wyników symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. *Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 7.1).*

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników.

#### Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy *nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.*

W procesie weryfikacji zidentyfikowano analizy ekonomiczne innych agencji HTA dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Należy przy tym zauważyć, iż w ze względu na brak dostępności wyników badania CodeBreak200 w czasie ich opracowania (badanie opublikowane w lutym 2023 r.), wyniki dotyczące efektywności SOT oraz DOC określono w oparciu o [redacted] Ze względu na różnice metodologiczne, odniesienie wyników niniejszej analizy do powyższych analiz wydaje się niezasadne.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, iż w ramach przeprowadzonej analizy *nie zidentyfikowano długoterminowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność terapii SOT.*

Zgodnie z informacją podaną w AE wnioskodawcy, *uwzględnione w analizie dane dotyczące OS i PFS dla SOT (wyznaczone na podstawie danych z badania CodeBreak100 dla punktu odcięcia – marzec 2021) są zgodne z wynikami badania CodeBreak100 dla 2-letniego okresu obserwacji opublikowanymi w kwietniu 2022 – OS na poziomie 32,5% w badaniu vs 32,9% w analizie, natomiast PFS – 6,3 miesięcy w badaniu vs 6,2 miesięcy w analizie.*

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

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 w ramach programu lekowego.

Wnioskowaną interwencję porównywano z wybranymi komparatorami tj. docetakselem (DOC) oraz DOC w skojarzeniu z nintenanibem (NIN). Jako komparatory dodatkowe uwzględniono pemetreksed (PMX) oraz schematy chemioterapii dwulekowej oparte o pochodną platyny.

W obliczeniach wykorzystano analizę użyteczności kosztów dla porównań SOT vs DOC, SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (■■■■).

Dodatkowo, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania efektywności sotorasibu i dubletu chemioterapii opartej o pochodne platyny w analizie ekonomicznej przedstawiono zestawienie miesięcznych kosztów terapii.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. ■■■■

Podstawowym ograniczeniem AE jest niepewność dotycząca przyjętych wyników efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

W zakresie wyników dotyczących przeżycia całkowitego dla porównania SOT vs DOC przeprowadzono interpolację wartości HR dla OS, której dokonano w oparciu o dostępne wartości HR dla PFS z badania CodeBreak200 i HR dla PFS i OS z badania CodeBreak100. Przy tym, należy zauważyć, iż nie przedstawiono uzasadnienia dla zastosowanej metody obliczeniowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono testowania metod statystycznych wykorzystywanych do korekcji efekty crossover tym np. RPSFT (z ang. Rank Preserving Structural FailureTime), IPE (z ang. Iterative Parameter Estimation) czy IPCW Inverse Probability of Censoring Weights. Nie przedstawiono również scenariusza zakładającego przyjęcie danych OS zgodnie z badaniem CodeBreak200 (HR=1,01 (0,77; 1,33)), co przekładałoby się na wzrost wartości ICUR.

<sup>9</sup> 175 926 zł

Ograniczenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy stanowi również dobór techniki analitycznej dla porównań SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX, dla których przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę brak przedstawienia przez wnioskodawcę danych klinicznych potwierdzających różnice kliniczne SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX (porównanie efektywności klinicznej SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX oparto o jakościowe zestawienie wyników), dla powyższych porównań bardziej zasadne jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sotorasibu (Lumykras, SOT) 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.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)<sup>10</sup>.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (okres

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Lumykras we wnioskowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Lumykras we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Przyjęto założenie, że lek będzie finansowany w nowej grupie limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. liczebności populacji, udziałów w rynku, względnej intensywności dawki oraz kosztu komparatora.

<sup>10</sup> Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, traktując obie perspektywy jako tożsame. *Współpłacenie pacjentów za leki występuje w przypadku deksametazonu stosowanego jako premedykacja w ramach leczenia DOC – lek ten finansowany jest w części A wykazu leków refundowanych. Pacjenci ponoszą również koszty kwasu foliowego oraz witaminy B12 stosowanych w trakcie leczenia PMX – schematu uwzględnionego w kolejnej linii leczenia. Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za wspomniane leki, finalne wyniki z obu perspektyw są niemal identyczne. Z tego względu można uznać, że przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia (źródło: AWB wnioskodawcy, s. 18).*

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS stosujących terapię w ramach w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia, określono na podstawie szeregu danych:

- prognozowanej zapadalności na raka płuc i oskrzela [redacted] w oparciu o dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), z uwzględnieniem korekty mającej na celu uzupełnienie potencjalnie niepełnych danych w oparciu o dane Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ);
- odsetka pacjentów z NDRP na podstawie danych z literatury polskiej;
- stadium zaawansowania choroby w chwili diagnozy u pacjentów z NDRP w oparciu o dane z literatury polskiej i zagranicznej oraz n [redacted]
- przebiegu leczenia pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjnym i IV na podstawie konsensusu polskich ekspertów oraz danych dotyczących czasu trwania leczenia dla terapii stosowanych obecnie w populacji docelowej zaczerpniętych z modelu ekonomicznego;
- odsetka pacjentów z NDRP z mutacją w genie KRAS p. G12C ze stanem sprawności ECOG 0-2 w oparciu o literaturę zagraniczną,
- częstości testowania obecności mutacji KRAS p. G12C na podstawie konsensusu polskich ekspertów.

Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na brak odpowiednich danych niektóre kryteria kwalifikacji do PL nie zostały uwzględnione w oszacowaniach, m.in. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, co potencjalnie prowadzi do zawyżenia liczebności populacji docelowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 2.5 oraz model wnioskodawcy, arkusz *BIA Calcs*)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Źródło
		I rok	II rok	
A	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela – prognoza na podstawie danych KRN	22 600	22 730	Prognoza na lata 2023-2024 na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN
B	Kompletność danych	82%	82%	Więckowska 2015
C	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela – dane skorygowane	27 561	27 720	$A \cdot 100\% / B$
D	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	79,4%	79,4%	Dane z badań polskich: Radzikowska 2000; Chmielewska 2001; Słowik 2000; Durda 2017; Sukiennicki 2019; Suwiński 2012; Wolny-Rokicka 2018; Radwan 2012. Średnia ważona liczebnością populacji.
E	Liczba pacjentów z NDRP	21 879	22 005	$C \cdot D$
F	Odsetek pacjentów z NDRP diagnozowanych w stadium IV	52,1%	52,1%	Dane literaturowe: Carrato 2014; Barni 2015; Ramlau 2017; Soares 2020; Rich 2021.
G	Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	11 406	11 472	$E \cdot F$
H	Odsetek pacjentów z NDRP diagnozowanych w stadium IIIB	17,1%	17,1%	Dane literaturowe: Carrato 2014; Barni 2015; Ramlau 2017; Soares 2020; Rich 2021.
I	Odsetek pacjentów w stadium III nieoperacyjnym spośród pacjentów w stadium IIIB	[redacted]	[redacted]	[redacted]
J	Odsetek pacjentów w stadium III nieoperacyjnym	[redacted]	[redacted]	$H \cdot I$
K	Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym	[redacted]	[redacted]	$E \cdot J$
L	Odsetek pacjentów z NDRP diagnozowanych w stadium I-III operacyjnym	[redacted]	[redacted]	$100\% - (F + J)$

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Źródło
		I rok	II rok	
M	Liczba pacjentów w stadium I-III operacyjnym			E*L
N	Odsetek pacjentów z nawrotem ze stadium I-III operacyjnego do III nieoperacyjnego lub IV			
O	Liczba pacjentów z nawrotem ze stadium I-III operacyjnego do III nieoperacyjnego lub IV			M*N
P	Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjne lub IV kiedykolwiek w przebiegu choroby*			G+K+O
Q	Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjnym lub IV otrzymująca leczenie w ramach 2–4 linii			Odsetek pacjentów w każdej linii określono w oparciu o konsensus ekspertów oraz dane z modelu PFS (szczegółowo: rozdz. 2.5.4 BIA wnioskodawcy). Uwzględniono liczebności z punktu P.
R	Odsetek pacjentów z mutacją w genie KRAS	26,4%	26,4%	Dane literaturowe: Ganior 2013; Dearden 2013; Biernacka 2016; Ruppert 2020; Vavala 2021. Średnia ważona liczebnością populacji.
S	Odsetek pacjentów z mutacją w genie KRAS p.G12C	41,1%	41,1%	Dane literaturowe: Grassino 2011; Biernacka 2016; Arbour 2018; Aredo 2019; Ruppert 2020. Średnia ważona liczebnością populacji.
T	Liczebność pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjnym lub IV otrzymująca leczenie w ramach 2–4 linii z mutacją w genie KRAS p.G12C			Q*R*S
U	Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2	91,9%	91,9%	Ruppert 2020
V	Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjnym lub IV otrzymująca leczenie w ramach 2–4 linii z mutacją w genie KRAS p.G12C ze stopniem sprawności ECOG 0-2			T*U
W	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji			
X	Liczebność populacji docelowej			V*W

Skróty: NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; KRAS – Gen z rodziny RAS, homolog wirusowego onkogenu szczura Kirsten (ang. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

\* Ostatecznie odsetek pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjne lub IV kiedykolwiek w przebiegu choroby wyniósł

## Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty kolejnej linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2).

## Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie założeń wnioskodawcy, w oparciu o konsensus ekspertów założono, że technologia wnioskowana przejmie udziały głównie od docetakselu oraz w niewielkim stopniu od schematu nintedanib + docetaksel.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Udziały rynkowe dla poszczególnych substancji w scenariuszu istniejącym oraz nowym – wariant podstawowy

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
SOT	■	■	■	■
DOC	■	■	■	■
NIN + DOC	■	■	■	■

Skróty: DOC – Docetaksel; NIN – Nintedanib; SOT – Sotorasib

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

\* Przedstawiona wartość dotyczy wszystkich pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C, są to więc również pacjenci niezdiagnozowani pod kątem obecności tej mutacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (■)*		Perspektywa NFZ (■)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [mln PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca w oszacowaniach liczebności populacji wykorzystał szereg parametrów określonych w oparciu o dane KRN, dane literaturowe polskie i zagraniczne, [redacted] oraz konsensus ekspertów. Każdy z przyjętych parametrów został uzasadniony, jednak nie odniesiono się do niepewności oraz heterogeniczności wyników raportowanych w publikacjach w analizie wrażliwości. Należy również wskazać, że mnogość założeń przyjętych do oszacowań, a także możliwość stosowania wnioskowanego leku w kilku liniach leczenia, powoduje, iż wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej jest ograniczone.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W oszacowaniach przyjęto konserwatywnie, że SOT [redacted]. Jako komparator główny wybrano docetaksel, wskazując DOC jako reprezentatywny przedstawiciel chemioterapii, o najniższym koszcie na cykl (założenie konserwatywne).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL oraz AE wnioskodawcy jako komparatory wskazano docetaksel, nintedanib + docetaksel, pametrekseid oraz chemioterapię dwulekową opartą o pochodną platyny podczas gdy w AWB wnioskodawcy w oszacowaniach uwzględniono docetaksel oraz nintedanib oraz docetaksel. Jak wskazuje wnioskodawca <i>W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet pemetrekseid i chemioterapia dwulekowa oparta o związek platyny nie zostały uwzględnione jako dodatkowy komparator – mając na uwadze, iż koszty leczenia z zastosowaniem ww. terapii są wyższe w porównaniu do kosztów leczenia z zastosowaniem docetakselu, czyli komparatora o największych udziałach w populacji docelowej ([redacted]), podejście to ma charakter konserwatywny i zawyża oszacowane wydatki inkrementalne analizy wpływu na budżet</i> (Odpowiedź na wym. min. wnioskodawcy, s. 11-12). <i>Istotnie, powyższe podejście prowadzi do zawyżenia kosztów inkrementalnych, zatem stanowi istotnego ograniczenia analizy. Dyskusję dotyczącą komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszego opracowania.</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Lumykras nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ. Należy również zaznaczyć, że obecnie w PL nie ma leku dedykowanego populacji z obecnością mutacji KRAS p.G12C.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 6):

1. *Oszacowanie kosztów na cykl analizy wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.*

#### **Komentarz Analityka Agencji:**

Ograniczenia związane z modelem wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 5.3 niniejszego opracowania.

2. *Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niemniej jednak zasadność przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych danych oszacowań została poddana ocenie i potwierdzona przez czołowych polskich ekspertów klinicznych podczas posiedzenia Rady Doradczej dla sotorasibu, a niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.*

#### **Komentarz Analityka Agencji:**

W analizie wrażliwości niepewność dot. liczebności populacji docelowej została zaadresowana poprzez uwzględnienie wariantów przyjętych w sposób arbitralny, w którym populacja wzrasta/maleje o 15%, nie wskazano jednak uzasadnienia dla powyższego założenia. Należy przy tym zaznaczyć, że każdy z uwzględnionych parametrów wykorzystany w oszacowaniach jest związany z niepewnością. Przykładowo, w analizie podstawowej jako odsetek pacjentów z NDRP przyjęto średnią odsetków raportowanych w badaniach polskich ważoną liczebnością populacji tj. 79,4%. Należy przy tym zauważyć, że raportowane dane charakteryzują się pewną heterogenicznością – odnotowane odsetki oscylują w granicach 71,4% do 95,9%, co wskazuje na zasadność zbadania wpływu ww. parametru na wyniki analizy. Ponadto, wnioskodawca powołuje się na

Parametrem, który w sposób istotny wpływa na liczebność populacji docelowej, jest przyjęta w pierwszym kroku oszacowań liczebność populacji z rakiem płuca i oskrzela. Mianowicie wnioskodawca uwzględnił w oszacowaniach wyłącznie liczebność pacjentów nowozdiagnozowanych wynoszącą ok. 28 tys. osób w skali roku, natomiast zgodnie z danymi NFZ liczebność pacjentów, u których sprawozdano kod wg ICD-10: C34 (głównym i/lub współistniejący) wynosi ok. 80 tys. pacjentów rocznie. W AWB wnioskodawcy nie wskazano uzasadnienia przyjęcia w oszacowaniach wyłącznie populacji nowozdiagnozowanej. Niemniej jednak, warto zauważyć, że w przypadku trzech ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję przyjęte założenia dot. liczebności były [redacted] w zakresie liczebności populacji stosującej Lumykras [redacted] – 70, 80, 272. W opinii jednego eksperta, który za punkt oszacowań przyjął liczbę 55 000 pacjentów z rakiem płuca, zatem wartość zbliżoną do danych NFZ, ww. liczba pacjentów może wynieść nawet 1 800 osób. Powyższe oszacowanie wydaje się być jednak zawyżone biorąc pod uwagę obecną liczbę pacjentów w PL B.6 tj. ok. 6 tys. osób, konieczność przeprowadzenia testu na obecność mutacji KRAS p.G12C oraz 2-letni horyzont czasowy analizy. Należy przy tym zaznaczyć, że liczba pacjentów leczonych w programie systematycznie wzrasta (szczegóły: rozdz. 3.3).

3. *W ramach chemioterapii standardowej, stosowanej przez pacjentów w scenariuszu istniejącym, uwzględniono wyłącznie koszty docetakselu jako jej reprezentatywnego przedstawiciela, o najniższym koszcie na cykl (założenie konserwatywne). Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*
4. *W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.*

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Przetestowano 8 alternatywnych scenariuszy (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8<sup>11</sup>), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

parametry populacyjne:

- warianty P-1, P-2: liczebność populacji docelowej (wartości podstawowe  $\pm 15\%$ );
- wariant T-1: odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C ( [redacted] );

parametry dotyczące udziałów leków:

- warianty U-1, U-2: udział NIN + DOC w scenariuszu istniejącym ( [redacted] );

parametry dotyczące rozpowszechnienia:

- wariant R-1: rozpowszechnienie SOT wśród zdiagnozowanych z mutacją KRAS p.G12C ( [redacted] );

parametry kosztowe:

- wariant K-1: koszt komparatora (winorelbina)
- wariant K-2: względna intensywność dawki ( [redacted] ).

Z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego wyniósł od [redacted] w I roku analizy oraz od [redacted] w II roku [redacted].

Największy wpływ [redacted]

koszty inkrementalne wyniosły:

[redacted]

[redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Wydatki inkrementalne [mln PLN]		Zmiana [%]		Wydatki inkrementalne [mln PLN]		Zmiana [%]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	-	-	[redacted]	[redacted]	-	-
P-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P-2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
T-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
R-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K-2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>11</sup> [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Wskazane natomiast byłoby pogłębienie analizy wrażliwości względem liczebności populacji docelowej (szczegóły: rozdz. 6.3.1).

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lumykras stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lumykras (sotorasib), [REDACTED]

Z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego wyniósł od [REDACTED] w I roku analizy oraz od [REDACTED] w II roku [REDACTED]

Największy wpływ [REDACTED]. Koszty inkrementalne w ww. wariantcie wyniosły:

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Większość założeń przyjętych przez wnioskodawcę służących do oszacowań została uzasadniona, aczkolwiek należy podkreślić, że mnogość założeń przyjętych do tych oszacowań, a także możliwość stosowania wnioskowanego leku w kilku liniach leczenia, powoduje, iż określenie liczebności populacji docelowej jest związane z niepewnością. Nie zidentyfikowano alternatywnych danych, podważających wiarygodność przeprowadzonych oszacowań, wskazane byłoby jednak pogłębienie analizy wrażliwości względem liczebności populacji docelowej w oparciu o dostępne dane. W opinii ekspertów klinicznych Agencji liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego wyniesie od 70 do 1 800 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że opinie trzech ekspertów są [REDACTED], a liczebność wynosząca 1 800 pacjentów w skali roku wydaje się być jednak zawyżona, uwzględniając obecną liczbę pacjentów w PL B.6 tj. ok. 6 tys. osób oraz 2-letni horyzont czasowy analizy. Warto przy tym zauważyć, że liczba pacjentów leczonych w programie systematycznie wzrasta, zatem niewykluczony jest dalszy wzrost populacji leczonej SOT wykraczający poza uwzględniony w analizie horyzont.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wisław Bal zgłosił następujące uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

Zapis w proponowanym programie lekowym	Uwagi
1. Kryteria kwalifikacji (...) <b>13) Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów.</b>	<i>Powinno być do decyzji lekarza. Obecność np. raka prostaty ze wzrostem PSA, CLL wykluczy chorych mimo że ryzyko zgonu istnieje tylko ze strony raka płuca.</i>

Pozostali ankieterzy nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Należy jednak zaznaczyć, że Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała, że subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii to chorzy z licznymi zmianami metastatycznymi z ECOG równym 2. Warto przy tym zauważyć, że pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-2 włączani byli w I fazie badania CodeBreak 100, nie wskazano jednak udziałów pacjentów względem stanu sprawności. Do II fazy badania CodeBreak 100 oraz badania RCT CodeBreak 200 włączano pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1. W obu ww. badaniach wykluczani byli pacjenci z obecnością aktywnych przerzutów do mózgu. Zgodnie z zaproponowanymi zapisami PL do programu kwalifikują się pacjenci ze stanem sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG. Natomiast, w kryteriach wykluczenia zgodnie z badaniami klinicznymi wskazano nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia).

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) we wnioskowanym wskazaniu, tj. w terapii NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Lumykras, sotorasib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji (1 pozytywną NICE 2022, 3 warunkowo pozytywne z ograniczeniem czasowym SMC 2022, HAS 2022, G-B1 2022 i 1 negatywną PBAC 2022) dotyczących stosowania leku Lumykras w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu przynajmniej 1 terapii.

Pozytywna rekomendacja NICE 2022 ograniczyła się do umożliwienia stosowania produktu Lumykras jedynie w ramach funduszu walki z rakiem (ang. Cancer Drugs Fund). Dodatkowo podkreślono, że dostarczenie danych uzupełniających z badania CodeBreak100 i bezpośrednich danych porównawczych z docetakselem z badania CodeBreak200 może zmniejszyć niepewność w zakresie szacunków dotyczących opłacalności. W rekomendacjach ograniczonych czasowo wskazywano na konieczność dostarczenia końcowych wyników badań. W wytycznych SMC 2022 dodano, iż większa niepewność w odniesieniu do wysokiego współczynnika kosztów użyteczności może być zaakceptowana ze względu na przeznaczenie sieroce i korzyść ze stosowania produktu.

W negatywnej rekomendacji PBAC 2022 podkreślono zarówno niepewność w zakresie skuteczności, jak i analizy użyteczności kosztów.

Na stronie NCPE 2022 odnaleziono informację o przeprowadzeniu szybkiego przeglądu dla leku Lumykras we wskazaniu obejmującym stosowanie leku w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja po I linii leczenia. We wnioskach wskazano, że pełna ocena HTA nie jest zalecana do czasu dostarczenia przez wnioskodawcę nowych danych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa. Na podstawie aktualnie dostępnych dowodów NCPE zalecił, aby sotorasib nie był brany pod uwagę do refundacji<sup>12</sup>. Walijskie AWMSG odstąpiło od oceny w związku z przeprowadzoną oceną NICE<sup>13</sup>. Kanadyjska Agencja CADTH w 2022 r. poinformowała o tymczasowym zawieszeniu postępowania w sprawie oceny zasadności refundacji produktu sotorasib w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C lub pacjentów z przerzutowym NDRP, u których zastosowano przynajmniej jedną terapię systemową. Dane dotyczące zwrotu kosztu, o które poprosiła CADTH, niekoniecznie odzwierciedlały stanowisko CADTH. Kryteria refundacji CADTH zostaną zdefiniowane w ostatecznym dokumencie rekomendacji<sup>14</sup>.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

<sup>12</sup> <https://www.ncpe.ie/sotorasib-lumykras-hta-id-21070/> (data dostępu: 28.03.2023 r.)

<sup>13</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sotorasib-lumykras/> (dostęp: 28.03.2023 r.)

<sup>14</sup> <https://www.cadth.ca/sotorasib> (data dostępu: 28.03.2023 r.)

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Lumykras ( sotorasib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja po zastosowaniu chemioterapii opartej o pochodną platyny lub immunoterapii.	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna do finansowania w ramach funduszu walki z rakiem (ang. Cancer Drugs Fund) tylko w przypadku spełnienia warunków określonych w „managed access agreement” <u>Uzasadnienie</u> Komitet w swojej ocenie uwzględnił wszystkie dostępne dowody. Uwzględniwszy preferowane przez NICE założenia modelowania oraz kryteria końca życia, komitet doszedł do wniosku, że sotorasib nie może być zalecany do stosowania rutynowego w ramach NHS. Uznano, że dostarczenie danych uzupełniających z badania CodeBreak100 i bezpośrednich danych porównawczych z docetakselem z badania CodeBreak200 może zmniejszyć niepewność w zakresie szacunków dotyczących opłacalności. W związku z powyższym Komisja wydała pozytywną decyzję dotyczącą finansowania sotorasibu w ramach funduszu walki z rakiem (ang. Cancer Drugs Fund).
SMC 2022	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja po zastosowaniu chemioterapii opartej o pochodną platyny lub immunoterapii.	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna tymczasowo – lek dopuszczono do stosowania w ramach NHSScotland, z zastrzeżeniem, iż lek będzie podlegał ponownej ocenie w przyszłości. <u>Uzasadnienie</u> W jednoramiennym badaniu fazy II 37% wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, NDRP z mutacją KRAS p.G12C, którzy otrzymali sotoras b uzyskało obiektywną odpowiedź. Przypadku porównań pośrednich z docetakselem i docetakselem w skojarzeniu z nintedanibem, sotoras b wydawał się być związany z korzyścią zarówno w przypadku PFS, jak i przeżycia całkowitego. Należy mieć jednak na uwadze, iż badanie CodeBreak100 miało charakter otwarty i obejmowało 126 pacjentów. Badanie nadal trwa i oczekiwane są końcowe wyniki. Jednocześnie w zakresie analizy ekonomicznej komitet wskazał, iż może zaakceptować większą niepewność w odniesieniu do wysokiego współczynnika kosztów użyteczności ze względu na przeznaczenie sieroce i korzyść ze stosowania. Sotorasib spełnia kryteria leku sierocego i terapii końca życia.
PBAC 2022	Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu ostatniej terapii.	<b>Rekomendacja:</b> negatywna <u>Uzasadnienie</u> Komisja wskazała, że sotorasib wykazuje pewną przewagę nad komparatorem (docetaksel), ale wielkość tej przewagi jest wysoce niepewna. Ponadto podkreślono, że wskaźnik użyteczności kosztów dla sotoras bu jest niepewny i nieakceptowalnie wysoki przy proponowanej cenie. Niemniej Komisja wskazała na możliwość przeprowadzenia ponownej analizy w przyszłości.
HAS 2022	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.	<b>Rekomendacja:</b> pozytywna warunkowa dla wczesnego dostępu na okres 12 miesięcy <u>Uzasadnienie</u> Biorąc pod uwagę: – niską jakość analizy wykazującej skuteczność sotoras bu na podstawie danych z nieporównawczego badania fazy I/III – słabo określoną wartość prognostyczną mutacji KRAS G12C w NDRP – niepewność w zakresie względnej skuteczności sotorasibu, biorąc pod uwagę brak bezpośrednich porównań i niedoskonałość metodologiczną porównania pośredniego, przy braku porównań bezpośrednich – profil bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 55% pacjentów, a zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia u 61% pacjentów Komitet uznał, że sotorasib nie zapewnia poprawy rzeczywistej korzyści w zakresie opieki nad dorosłymi pacjentami z analizowanym wskazaniem. Lek jest przeznaczony do stosowania w szpitalu. Komisja wskazała konieczność dostarczenia dodatkowych wyników trwającego badania III fazy (CodeBreak 200) do dnia 31 marca 2023 r., Komitet dokona wówczas ponownej oceny produktu Lumykras w świetle wsze ki dostępnych danych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego.	<p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna tymczasowa</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W rekomendacji wskazano, iż nie są dostępne odpowiednie dane, które pozwoliłyby na ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania sotorasibu. Niemniej wskazano, iż zważywszy na wskazanie sotoras b może reprezentować odpowiednią opcję terapeutyczną.</p> <p>Komisja wskazała, iż firma jest zobowiązana przez EMA do dostarczenia dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sotorasibu w analizowanej populacji i z tego względu uchwała ulega przedawnieniu dnia 1 lipca 2023 r.</p>

Skróty: EMA – Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé. NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-Small-Cell Lung Carcinoma), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NHS – National Health Service, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.12.2022 r., znak PLR.4500.1707.2022.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 27.12.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lumykras, sotorasibum, tabletki powlekane, 120 mg, 240, tabl. w blistrze, kod GTIN: 08715131024895

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.02.2023 r., znak OT.4231.74.2022.AZ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.03.2023 r., pismem znak AOTMiT-04/2023 z dnia 13.03.2023 r.

### Problem zdrowotny

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków: rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy; drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków; rzadkie postacie nabłonkowe i nie nabłonkowe nowotwory płuca.

Analizowany problem decyzyjny dotyczy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C. Niedrobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością; leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuca przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

### Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, status refundacyjny poszczególnych terapii w Polsce oraz praktykę kliniczną, wnioskodawca jako technologie alternatywne dla sotorasibu we wnioskowanym wskazaniu przyjął docetaksel oraz dodatkowo nintedanib stosowany z docetakselem, pemetreksed oraz schematy dwulekowe oparte o pochodną platyny.

Wybór komparatorów dla ocenianej interwencji uznano za prawidłowy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno otwarte, randomizowane badanie kliniczne CodeBreak 200, dotyczące zastosowania sotorasibu (SOT) w porównaniu z docetakselem (DOC) u uprzednio leczonych pacjentów z lokalnie zaawansowanym, nieresekcyjnym przerzutowym NDRP i obecnością mutacji KRAS p.G12C. Ponadto przedstawiono [REDACTED].

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sotorasib z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem. Odstąpiono również od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność badań.

W związku z powyższym, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono zestawienie jakościowe wyników badania CodeBreak 200 dla SOT oraz randomizowanego badania III fazy LUME-Lung1 dla NIN+DOC.

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności pemetreksedu (na podstawie AWA Keytruda 2016<sup>15</sup>) oraz chemioterapii dwulekowej (zestawienie jakościowe wyników badania CodeBreak 100 dla SOT oraz retrospektywnego badania obserwacyjnego Cortellini 2021 dla chemioterapii dwulekowej, stosowanej w drugiej linii leczenia, po pembrolizumabie).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej SOT opisanych w trzech publikacjach: Julve 2021, Awad 2022, Cadranel 2022.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CodeBreak 200 było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. Wyniki analizy wykazały IS dłuższe PFS w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC w populacji ogólnej (34% redukcja ryzyka progresji lub zgonu; HR=0,66 (95% CI 0,51; 0,86), jednostronna wartość  $p=0,0017$ ). Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w grupie badanej oraz 4,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Oszacowany wskaźnik 12-mies. PFS oceniany przez niezależną komisję (BIRC) w populacji ogólnej wynosił 25% w grupie badanej oraz 10% w grupie kontrolnej.

Wyniki analizy nie wykazały IS różnic w przeżyciu całkowitym między badanymi grupami. Należy wziąć pod uwagę fakt, że hipoteza badania dotyczyła pierwszorzędownego punktu końcowego (PFS). Ze względu na zalecenie FDA zmieniono pierwotny plan badania – zamiast planowanych 650 pacjentów do badania włączono 345 chorych, przez co utracono moc statystyczną do oceny różnic w zakresie OS. Dodatkowo po wystąpieniu progresji choroby 36% pacjentów z grupy badanej i 42% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło kolejną linię leczenia. Zgodnie z sugestią FDA dopuszczono możliwość cross-over – z grupy kontrolnej do grupy badanej przeszło 26% chorych. Spośród chorych w grupie DOC, u których doszło do progresji 34% rozpoczęło leczenie inhibitorem KRAS G12C (w tym SOT).

W grupie SOT względem DOC wykazano IS większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR; 28% vs 13%, RR=2,12 (95% CI: 1,35; 3,33),  $p<0,001$ ) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR; 83% vs 60%, RR=1,37 (95% CI: 1,19; 1,57)). Ponadto w grupie SOT w porównaniu do grupy DOC stwierdzono IS wyższy odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową (80% vs 63%, RR=1,28 (95% CI: 1,10; 1,49)).

W badaniu CodeBreak 200 jakość życia mierzono kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 i jego modulem przeznaczonym dla chorych na raka płuca – EORTC-QLQ-LC13. Stwierdzono IS dłuższy czas do pogorszenia jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz niektórych objawów (duszność i kaszel) w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC. Zgodnie z wynikami oceny jakości życia kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 uwzględniającymi wszystkie wizyty stwierdzono IS lepszą jakość życia u pacjentów stosujących SOR względem DOC w globalnej ocenie jakości życia, funkcjonowaniu fizycznym oraz duszności.

W odniesieniu do porównania SOT z NIN + DOC, ze względu na znaczne różnice między badaniami CodeBreak 200 i LUME-Lung1 istniała możliwość przedstawienia jedynie jakościowego zestawienia wyników PFS i ORR. Mediana PFS w populacji ogólnej dla SOT wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8), dla NIN+DOC 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,5), dla populacji w 2. linii leczenia mediany PFS były zbliżone: dla SOT 4,2 mies. (95% CI: bd), dla NIN+DOC 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,5). Ogólną odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej uzyskało 28% pacjentów stosujących SOT oraz 5% pacjentów stosujących NIN+DOC, dla populacji w 2. linii leczenia 21% pacjentów stosujących SOT oraz 5% pacjentów stosujących NIN+DOC.

W odniesieniu do porównania z pemetreksedem (komparator dodatkowy) wnioskodawca wskazał, że *najnowsze wytyczne ESMO wskazują, że docetaksel i pemetreksed stosowane w monoterapii cechują się porównywalną skutecznością w ramach terapii zaawansowanego raka płuca. Zdaniem wnioskodawcy, potwierdzają to także randomizowane badania kliniczne oraz ich metaanaliza przedstawiona w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda (AWA 2016), cytowana także w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tecenriq (AWA 2018). W ramach omawianego porównania wykazano, że pemetreksed i docetaksel nie różnią się między sobą w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.*

W ramach porównania skuteczności SOT i chemioterapii dwulekowej wnioskodawca przedstawił zestawienie jakościowe wyników dla PFS i OS z badań CodeBreak 100 i Cortellini 2021. W badaniu CodeBreak 100 w populacji [redacted] ITT osiągnięto wyższe mediany zarówno PFS, jak i OS w porównaniu do populacji leczonej w 2. linii leczenia chemioterapią dwulekową (po pembrolizumabie). W badaniu CodeBreak 100 dotyczącym stosowania SOT mediana PFS w populacji ITT wyniosła 6,3 mies. (95% CI: 5,3; 8,2), a mediana OS

<sup>15</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/207/AW/207\\_AW\\_4351\\_38\\_Keytruda\\_pembrolizumab\\_AKL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AKL.pdf)



12,5 mies. (95% CI: 10,0; 17,8), natomiast w badaniu Cortellini 2021 mediana PFS wyniosła 4,1 mies. (95% CI: 3,2; 5,3), a mediana OS 7,5 mies. (95% CI: 5,9; 8,9).

Do badań obserwacyjnych efektywności praktycznej włączano pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 (badania: Julve 2021 72%, Badanie 436 ECOG 0: 13%, ECOG 1: 61%, Badanie 442 ECOG 0: 27%, ECOG 1: 62%, Cadranel 2022 ECOG 0: 20%, ECOG 1: 61%), ECOG  $\geq 2$  (badania: Julve 2021 brak danych, Badanie 436 ECOG 2: 26%, Badanie 442 ECOG 2: 11%, Cadranel 2022 ECOG2: 17%, ECOG 3: 2%). W badaniu Julve 2021 (nie podano okresu obserwacji, wskazano, że dane są niedojrzałe) w populacji ogólnej osiągnięto medianę PFS 6,1 mies. (95% CI: 5,6; nie osiągnięto), w badaniu 436 (Awad 2022, nie podano mediany okresu obserwacji, pierwszego pacjenta włączono w dn. 29.01.2021 r., data cut-off: 22.06.2022 r.) w populacji ogólnej mediana PFS wyniosła 6,7 mies. (95% CI: 4,6; 8,3), natomiast w badaniu CodeBreak 200 mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8). Przedstawiono również wyniki dla analizy w podgrupach z Badania 436. Dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 mediana PFS wyniosła 6,4 mies. (95% CI: 2,7; 12,8), ECOG 1: 7,1 mies. (95% CI: 3,6; 9,0), zaś ECOG 2: 6,5 mies. (95% CI: 3,4; 9,1). W badaniu CodeBreak 200 mediana PFS dla pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 wyniosła 8,4 mies. oraz ECOG 1: 4,4 mies.

Analiza charakteryzuje się szeregiem ograniczeń. Do ograniczeń głównego badania RCT CodeBreak 200 należą brak zaślepienia oraz dopuszczenie efektu cross-over, co wpłynęło na wyniki analizy przeżycia. W analizie nie przeprowadzono dodatkowych analiz z zastosowaniem metod statystycznych pozwalających na zniwelowanie powyższego efektu. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio SOT z innymi wybranymi komparatorami (poza DOC), dlatego też przedstawiono zestawienia jakościowe wyników pochodzących z badań dla komparatorów, które charakteryzowały się znaczną heterogenicznością.

### Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu CodeBreak 200 włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę SOT lub DOC (łącznie 320 pacjentów: 169 w grupie SOT i 151 w grupie DOC). U większości pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (u 98% pacjentów zarówno w grupie stosującej SOT, jak i DOC). Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . w grupie stosującej SOT względem DOC oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania terapii. Wykazano IS niższe względne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do modyfikacji dawki oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) dla porównania SOT vs DOC raportowanych dla  $\geq 10\%$  pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C stwierdzono IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki (ogółem i  $\geq 3$ . stopnia), wzrostu stężenia ALT ogółem i wzrostu stężenia AST ogółem. W grupie stosującej SOT w porównaniu do grupy stosującej DOC wykazano IS niższe ryzyko wystąpienia: zmęczenia ogółem, łysienia ogółem, niedokrwistości ogółem, zapalenia jamy ustnej ogółem, astenii ogółem, zapań ogółem, neutropenii (ogółem i  $\geq 3$ . stopnia) i neuropatii obwodowej ogółem. Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania SOT vs DOC raportowanych u  $\geq 10\%$  pacjentów z NDRP z obecnością mutacji KRAS p.G12C stwierdzono IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki, wzrostu stężenia ALT i wzrostu stężenia AST. Wykazano jednocześnie IS niższe względne ryzyko wystąpienia: zmęczenia, gorączki i obrzęku obwodowego.

Ze względu na znaczne różnice między badaniami CodeBreak 200 i LUME-Lung1 uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia jakościowego wyników. W obu badaniach najczęściej i z podobną częstością występowały biegunka (SOT 41% vs NIN+DOC 42%) i nudności (SOT 26% vs NIN+DOC 24%). U pacjentów stosujących SOT rzadziej występowało zmęczenie (16% vs 30%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (11% vs 26%) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (11% vs 29%), łysienie (2% vs 16%) neutropenia (2% vs 14%) oraz gorączka (7% vs 13%). Z podobną częstością występowały: duszność (19% vs 19%), kaszel (13% vs 15%), wymioty (13% vs 17%). zmniejszony apetyty (23% vs 22%). W grupie pacjentów stosujących SOT częściej stwierdzano: zaparcie (13% vs 5%), niedokrwistość (17% vs 5%).

W badaniu Julve 2021 AE ogółem odnotowano u 44% pacjentów, AE  $\geq 3$ . stopnia u 9% pacjentów, AE prowadzące do redukcji dawki u 19%. W publikacji Awad 2022 AE związane z leczeniem ogółem odnotowano u 65% pacjentów, AE związane z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia ogółem u 23% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania terapii u 7% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji dawki u 26% pacjentów, AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu u 1% (1 zgon z powodu zapalenia płuc) pacjentów, SAE związane z leczeniem u 26% pacjentów. Do najczęściej występujących (u  $\geq 10\%$  pacjentów) działań niepożądanych związanych z leczeniem ogółem zaraportowanych w publikacji Awad 2022 należały: biegunka, nudności, wzrost stężenia ALP oraz wzrost stężenia ALT.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

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 w ramach programu lekowego.

W obliczeniach wykorzystano analizę użyteczności kosztów dla porównań SOT vs DOC, SOT vs DOC + NIN oraz SOT vs PMX. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym ( )

Dodatkowo, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania efektywności sotorasibu i dubletu chemioterapii opartej o pochodne platyny w analizie ekonomicznej przedstawiono zestawienie miesięcznych kosztów terapii.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>16</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy miesięczny koszt leków stosowanych w ramach chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny w zależności od stosowanego schematu waha się od 207,07 zł (schemat cisplatyna + paklitaksel) do 1 857,18 zł (schemat cisplatyna + winorelbina), natomiast oszacowany łączny koszt leków oraz ich podania od 804,69 zł (schemat cisplatyna + docetaksel) do 2 722,46 zł (schemat karboplatyna + etopozyd).

Podstawowym ograniczeniem AE jest niepewność dotycząca przyjętych wyników efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lumykras stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lumykras (sotorasib),

<sup>16</sup> 175 926 zł

Z perspektywy płatnika publicznego zakres zmienności kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego wyniósł od [redacted] w I roku analizy oraz od [redacted] w II roku [redacted]

Największy wpływ [redacted]. Koszty inkrementalne w ww. wariacie wyniosły:

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Większość założeń przyjętych przez wnioskodawcę służących do oszacowań została uzasadniona, aczkolwiek należy podkreślić, że mnogość założeń przyjętych do tych oszacowań, a także możliwość stosowania wnioskowanego leku w kilku liniach leczenia, powoduje, iż określenie liczebności populacji docelowej jest związane z niepewnością. Nie zidentyfikowano alternatywnych danych, podważających wiarygodność przeprowadzonych oszacowań, wskazane byłoby jednak pogłębienie analizy wrażliwości względem liczebności populacji docelowej w oparciu o dostępne dane. W opinii ekspertów klinicznych Agencji liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego wyniesie od 70 do 1 800 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że opinie trzech ekspertów są [redacted], a liczebność wynosząca 1 800 pacjentów w skali roku wydaje się być jednak zawyżona, uwzględniając obecną liczbę pacjentów w PL B.6 tj. ok. 6 tys. osób oraz 2-letni horyzont czasowy analizy. Warto przy tym zauważyć, że liczba pacjentów leczonych w programie systematycznie wzrasta, zatem niewykluczony jest dalszy wzrost populacji leczonej SOT wykraczający poza uwzględniony w analizie horyzont.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wisław Bal zgłosił uwagę do kryterium kwalifikacji wskazującego na konieczność wykluczenia współwystępowania innych nowotworów w przypadku kwalifikacji pacjentów do proponowanego programu lekowego. W opinii wskazano, iż ta kwestia powinna stanowić przedmiot decyzji lekarza. Dodano również, iż (...) *obecność np. raka prostaty ze wzrostem PSA, CLL wykluczy chorych, mimo że ryzyko zgonu istnieje tylko ze strony raka płuca.*

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała, że subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii to chorzy z licznymi zmianami metastatycznymi z ECOG równym 2. Warto przy tym zauważyć, że pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-2 włączani byli w I fazie badania CodeBreak 100, nie wskazano jednak udziałów pacjentów względem stanu sprawności. Do II fazy badania CodeBreak 100 oraz badania RCT CodeBreak 200 włączano pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1. W obu ww. badaniach wykluczani byli pacjenci z obecnością aktywnych przerzutów do mózgu. Zgodnie z zaproponowanymi zapisami PL do programu kwalifikują się pacjenci ze stanem sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG. Natomiast, w kryteriach wykluczenia zgodnie z badaniami klinicznymi wskazano nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia).

Pozostali eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

#### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji (1 pozytywną NICE 2022, 3 warunkowo pozytywne z ograniczeniem czasowym SMC 2022, HAS 2022, G-B1 2022 i 1 negatywną PBAC 2022) dotyczących stosowania leku Lumykras w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu przynajmniej 1 terapii.

Pozytywna rekomendacja NICE 2022 ograniczyła się do umożliwienia stosowania produktu Lumykras jedynie w ramach funduszu walki z rakiem (ang. Cancer Drugs Fund). Dodatkowo podkreślono, że dostarczenie danych uzupełniających z badania CodeBreak100 i bezpośrednich danych porównawczych z docetakselem z badania CodeBreak200 może zmniejszyć niepewność w zakresie szacunków dotyczących opłacalności. W rekomendacjach ograniczonych czasowo wskazywano na konieczność dostarczenia końcowych wyników badań. W wytycznych SMC 2022 dodano, iż większa niepewność w odniesieniu do wysokiego współczynnika kosztów użyteczności może być zaakceptowana ze względu na przeznaczenie sieroce i korzyść ze stosowania produktu.

W negatywnej rekomendacji PBAC 2022 podkreślono zarówno niepewność w zakresie skuteczności, jak i analizy użyteczności kosztów.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.</p> <p>W analizach jako komparator główny wybrano chemioterapię standardową, wyodrębniając wyłącznie jeden lek – docetaksel. Polskie wytyczne kliniczne PTOK wskazują, iż w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca można rozważyć docetaksel lub pemetreksed. Ponadto w zależności od leczenia zastosowanego w pierwszej linii, wytyczne europejskie ESMO oprócz docetakselu i pemetreksedu zalecają stosowanie chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z powyższym wykluczenie pozostałych schematów chemioterapeutycznych z grona komparatorów jest nieuzasadnione.</p> <p>Dodatkowo w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w 2. linii leczenia dostępne są atezolizumab oraz niwolumab dla pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymali immunoterapii. Terapie te zostały wykluczone przez Wnioskodawcę jako technologie alternatywne, w wyniku przyjęcia szeregu własnych założeń i prognoz na przyszłe ukształtowanie rynku. Tymczasem wymienione terapie są stosowane i mogą być zastąpione przez sotorasib w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, w związku z czym pominięcie ich w analizach jest nieuzasadnione i powinny one zostać uwzględnione jako komparatory.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,</p> <p>§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,</p> <p>§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK/NIE	<p>W ramach przekazanych uzupełnień, pemeteksed oraz schematy chemioterapii dwulekowej zostały uwzględnione przez wnioskodawcę jako komparatory dodatkowe dla sotoras bu. Niemniej, atezolizumab oraz niwolumab zostały wykluczone przez wnioskodawcę jako technologie alternatywne. Dyskusję dotyczącą komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszego opracowania.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Awad 2022		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). <i>Annals of Oncology</i> 33(suppl 7):S448–S554.
Blumenschein 2015		Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, Kim D-W, Cadranel J, De Pas T, Dunphy F, Udud K, Ahn M-J, Hanna NH, Kim J-H, Mazieres J, Kim S-W, Baas P, Rappold E, i in. (2015) A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)†. <i>Ann Oncol</i> 26(5):894–901.
Cadranel 2022		Cadranel 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. <i>Annals of Oncology</i> 33:S1063–S1064.
CodeBreak 200	de Langen 2023	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. <i>The Lancet</i> 0(0)
	Skoulidis 2021	Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, i in. (2021) Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. <i>New England Journal of Medicine</i> 384(25):2371–2381
	Hong 2020	Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang Y-J, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, i in. (2020) KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. <i>New England Journal of Medicine</i> 383(13):1207–1217.
CodeBreak 100	Dy 2022	Dy GK, Govindan R, Velcheti V. (2022) CT008 - Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreak100. Presented at American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 8-13, 2022; New Orleans.: <a href="https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10517/presentation/20150">https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10517/presentation/20150</a>
	NICE 2022	NICE. (2022) Single Technology Appraisal Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780] Committee Papers. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10639/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10639/documents/committee-papers</a> .
	Li 2021	Li B, Skoulidis F, Falchook G, Sacher A, Velcheti V, Dy G, Price T, Borghaei H, Schuler M, Kato T, Takahashi T, Spira A, Ramalingam S, Besse B, Barlesi F, i in. (2021) PS01.07 Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p.G12C Mutant NSCLC: First Disclosure of the Codebreak 100 Primary Analysis. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 16(3):S61.
Cortellini 2021		Cortellini, A., Cannita, K., Tiseo, M., Cortinovis, D. L., Aerts, J. G., Baldessari, C., ... & Porzio, G. (2021). Post-progression outcomes of NSCLC patients with PD-L1 expression ≥ 50% receiving first-line single-agent pembrolizumab in a large multicentre real-world study. <i>European Journal of Cancer</i> , 148, 24-35.
GALAXY-1		Ramalingam S, Goss G, Rosell R, Schmid-Bindert G, Zaric B, Andric Z, Bondarenko I, Komov D, Ceric T, Khuri F, Samarzija M, Filip E, Ciuleanu T, Hirsh V, Wehler T, i in. (2015) A randomized phase II study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1). <i>Ann Oncol</i> 26(8):1741–1748.
Julve 2021		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, Baijal 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. <i>Annals of Oncology</i> 33:S1061–S1062.
LUME-Lung1	Reck 2014	Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S, LUME-Lung 1 Study Group. (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 15(2):143–155.

Novello 2015	Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M, i in. (2015) Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Eur J Cancer</i> 51(3):317–326.
NCT00805194	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer - Study Results - ClinicalTrials.gov. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194</a> (dostęp : 28.03.2023 r.).
EMA 2014	EMA. (2014) CHMP assessment report. Vargatef. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vargatef-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vargatef-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> .
OAK	Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, i in. (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 389(10066):255–265.
SELECT-1	Jänne PA, Heuvel MM van den, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, Orlov S, Blackhall F, Wolf J, Garrido P, Poltoratskiy A, Mariani G, Ghiorghiu D, Kilgour E, Smith P, i in. (2017) Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 317(18):1844–1853.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ESMO 2023	Hendriks, L. E., et al. "Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up" <i>Annals of Oncology</i> (2023) <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/fulltext">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04781-0/fulltext</a> (dostęp: 28.03.2023 r.)
G-BA 2022	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Sotorasib (lung cancer, non-small cell, KRAS G12C mutation, ≥ 1 prior therapy) <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG_EN.pdf</a> (dostęp: 28.03.2023 r.)
HAS 2022	Commission de la Transparence. Avis Conditionnel. LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé. Dostęp: <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf</a> . (dostęp: 28.03.2023 r.)
NCCN 2023 (v2)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2023. February 17, 2023. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a> . (dostęp: 28.03.2023 r.)
NICE 2022	Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA781], <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/resources/sotorasib-for-previously-treated-kras-g12c-mutationpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611551797189">https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/resources/sotorasib-for-previously-treated-kras-g12c-mutationpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611551797189</a> (dostęp: 28.03.2023 r.)
PBAC 2022	SOTORASIB, <a href="https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/691.html">https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/691.html</a> (dostęp: 28.03.2023 r.)
PTOK 2022	Krzakowski, Maciej, et al. "Nowotwory klatki piersiowej." <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 8.1 (2022): 1-41.
SMC 2022	Sotorasib 120mg film-coated tablets (Lumykras®) [SMC2443]. Dostęp: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6733/sotorasib-lumykras-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6733/sotorasib-lumykras-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf</a> . (dostęp: 28.03.2023 r.)

### Pozostałe publikacje

Arbour 2018	Arbour KC, Jordan E, Kim HR, Dienstag J, Yu HA, Sanchez-Vega F, Lito P, Berger M, Solit DB, Hellmann M, Kris MG, Rudin CM, Ni A, Arcila M, Ladanyi M, i in. (2018) Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 24(2):334–340.
Aredo 2019	redo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, Wakelee HA. (2019) Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. <i>Lung Cancer</i> 133:144–150.

- AWA Tenceriq 2023 AOTMiT Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzyzłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.2.2023 Data ukończenia: 23 marca 2023 r.
- Barni 2015 Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
- Biernacka 2016 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.
- Carrato 2014 Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 30(3):447–461.
- Chmielewska 2001 Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* 51(3):233–233.
- ChPL Lumykras Charakterystyka Produktu Leczniczego Lumykras (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 29.11.2022 r.)
- Dearden 2013 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.
- Ganior 2013 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.
- Grassino 2011 Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, Rulli E, Martelli O, Farina G, Scanni A, Broggin M. (2011) Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22(1):235–237.
- Więckowska 2015 Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia [https://ssl-kolegia.sgh.waw.pl/pl/KES/struktura/IGS-KES/struktura/KUS/publikacje/Documents/2015\\_3\\_onkologiapl20150210.pdf](https://ssl-kolegia.sgh.waw.pl/pl/KES/struktura/IGS-KES/struktura/KUS/publikacje/Documents/2015_3_onkologiapl20150210.pdf) (dostęp: 28.03.2023 r.)
- Radwan 2012 Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) [Virtual bronchoscopy and bronchofiberoscopy--a comparison of diagnostic value in assessment of centrally localized lung tumor]. *Pneumonol Alergol Pol* 80(2):127–139.
- Radzikowska 2000 Radzikowska E, Głaz P. (2000) [Lung cancer--differences of incidence between the sexes]. *Pneumonol Alergol Pol* 68(9–10):417–424
- Ramlau 2017 Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
- Rich 2021 Rich P, Mitchell RB, Schaefer E, Walker PR, Dubay JW, Boyd J, Oubre D, Page R, Khalil M, Sinha S, Boniol S, Halawani H, Santos ES, Brenner W, Orsini JM, i in. (2021) Real-world performance of blood-based proteomic profiling in first-line immunotherapy treatment in advanced stage non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 9(10):e002989.
- Ruppert 2020 Ruppert A-M, Beau-Faller M, Debieuvre D, Ouafik L, Westeel V, Rouquette I, Mazières J, Binguier P-P, Monnet I, Escande F, Ricordel C, Merlio J-P, Janicot H, Lemoine A, Foucher P, i in. (2020) Outcomes of Patients With Advanced NSCLC From the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique Biomarkers France Study by KRAS Mutation Subtypes. *JTO Clin Res Rep* 1(3):100052.
- Słowik 2000 Słowik-Gabryelska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *Onkol.Pol.* (3):129–135.
- Soares 2020 Soares M, Antunes L, Redondo P, Borges M, Hermans R, Patel D, Grimson F, Munro R, Chaib C, Lacoïn L, Daumont M, Penrod JR, O'Donnell JC, Bento MJ, Rocha Gonçalves F. (2020) Real-world treatment patterns and survival outcomes for advanced non-small cell lung cancer in the pre-immunotherapy era in Portugal: a retrospective analysis from the I-O Optimise initiative. *BMC Pulm Med* 20(1):240.

- Sukiennicki 2019 Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzandanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wójcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS One* 14(1):e0208610.
- Suwiński 2012 Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene expression from bronchoscopy obtained tumour samples as a predictor of outcome in advanced inoperable lung cancer. *PLoS One* 7(7):e41379.
- Vavala 2021 Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, Graziano P, Minari R, Bono F, Sapino A, Manotti L, Troncone G, Pisapia P, Girlando S, Buffoni L, i in. (2021) 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* clinpath-2020-207339.
- Wolny-Rokicka 2018 Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. (2018) Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res* 46(5):1876–1883.



## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c, [REDACTED], Kraków, lipiec 2022;
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla Lumykras (sotorasibum) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.74.2022.AZ.3;
- Zał. 7. Uzupelnienie do Raportu HTA dla leku Lumykras (sotorasibum) stosowanego w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12c – Badanie CodeBreaK 200, [REDACTED] Karków, marzec 2023.
- Zał. 8. Projekt programu lekowego