



AMGEN Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Tel: +48 22 581 30 00
Fax: +48 22 581 30 01
www.amgen.pl

Warszawa

Pan dr n med.
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w
– lek Lumykras, zlecenie nr 137/2022 w BIP

Szanowny Panie Prezesie,

W nawiązaniu do pisma , odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktów leczniczych:

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

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

I. W ramach całości analiz:

- 1. Zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach zmian w zapisach proponowanego programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, względem programu złożonego wraz z wnioskiem, wprowadzonych na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia (MZ).*

Odp. Zmiany w zapisach proponowanego programu lekowego względem programu złożonego wraz z wnioskiem wprowadzone na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia nie mają wpływu na wyniki analiz klinicznej i ekonomicznej, natomiast mają bardzo minimalny wpływ na analizę

wpływu na budżet (wprowadzone w uzgodnionej wersji programu lekowego ograniczenie typów histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących pacjenta do terapii sotorasibem, bilansuje wpływ umożliwienia kontynuacji leczenia w przypadku oligoprogresji na liczebność wnioskowanej populacji), w związku z czym odstąpiono od modyfikacji oszacowania liczebności populacji docelowej (porównanie pierwotnego brzmienia wnioskowanego programu lekowego z ostatecznie uzgodnionym z MZ przedstawiono w Tabela 1). Mając na uwadze niewielki zakres zmian treści PL analizy HTA pozostają spójne z aktualnym, proponowanym programem lekowym.

Tabela 1.
Najważniejsze różnice pomiędzy PL złożonym w ramach wniosku o finansowanie SOT a PL uzgodnionym z MZ

Kryterium		Program ustalony z MZ
Typ raka płuca		Niedrobnokomórkowy rak płuca. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ul style="list-style-type: none">raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,raka wielkokomórkowego.
Kryterium włączenia dotyczące objawów neurologicznych		Brak zapisu dotyczącego objawów neurologicznych
Inne kryteria wykluczenia		Zapisy dotyczące wykluczenia z powodu występowania oligoprogresji
Częstotliwość wykonywania badań obrazowych w trakcie leczenia		Co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);
Rodzaj badań prowadzonych w celu monitorowania skuteczności		Brak odniesienia do kryteriów RECIST (Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.)
Częstotliwość badań monitorujących bezpieczeństwo		Odstępy 4 tygodniowe przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.

Kryterium		Program ustalony z MZ
Częstotliwość badań monitorujących skuteczność		Badania wykonywane co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

2. W dniu 7.02.2023 r. zostało opublikowane randomizowane badanie kliniczne dla sotorasibu we wnioskowanym wskazaniu: „Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial”.1 (...)

Odp. Analizy HTA zostały uzupełnione o wyniki badania CodeBreak 200. Wyniki badania randomizowanego III fazy CodeBreak 200 potwierdzają wnioski płynące z pierwotnej analizy klinicznej opierającej się na badaniu fazy I/II CodeBreak 100. Leczenie z zastosowaniem sotorasibu stanowi istotnie skuteczniejszą opcję terapeutyczną i adresuje niezaspokojone potrzeby pacjentów z uprzednio leczonym systemowo niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C, którzy aktualnie nie mają dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie i dla których jedyną alternatywą pozostaje niespecyficzna, wysoce toksyczna i znacząco mniej skuteczna chemioterapia. Uzupełnienie analiz HTA o badanie CodeBreak 200 zostało przedstawione w odrębnym dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego pisma.

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).

Odp.

Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna w zaawansowanym raku płuca

Zgodnie z zalecaną ścieżką postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym raku płuca podstawą do wyboru terapii powinny być badania molekularne umożliwiające identyfikację mutacji EGFR, rearanżacji ALK i ROS1. Brak mutacji EGFR oraz



AMGEN Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Tel: +48 22 581 30 00
Fax: +48 22 581 30 01
www.amgen.pl

brak rearanżacji ALK i ROS wiąże się z koniecznością kolejnego etapu diagnostyki, w ramach którego powinna być przeprowadzona ocena ekspresji PD-L1. Odpowiedni poziom ekspresji PD-L1 kwalifikuje pacjenta do monoimmunoterapii (PD-L1 $\geq 50\%$) lub immunoterapii dodanej do chemioterapii obejmującej pochodną platyny. Pacjenci z brakiem oceny ekspresji PD-L1 (aczkolwiek w kontekście dostępu do programu lekowego i – uznawanej za przełomową – immunoterapii niepomijalnym standardem powinno być przeprowadzenie ww. badania, na co wskazują eksperci kliniczni) lub z przeciwwskazaniami do immunoterapii są leczeni chemioterapią. Standardową chemioterapią pierwszej linii jest schemat dwulekowy z pochodną platyny.

W przypadku progresji po monoimmunoterapii i immunochemioterapii dla pacjenta zostaje do zastosowania tylko chemioterapia (wytyczne zalecają tutaj docetaksel lub pemetreksed, a w programie lekowym B.6 jest ponadto dostępny nintedanib z docetakselem). Wśród chorych po nieudanej monoimmunoterapii (w ramach której obecnie dostępne są aż 3 leki: pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab) istnieje potencjalna możliwość zastosowania schematu dwulekowego opartego o platynę, aczkolwiek trzeba mieć na uwadze, że pacjent leczony w drugiej i kolejnych liniach leczenia cechuje się gorszym stanem zdrowia i może nie być zdolnym do zakwalifikowania się do terapii dubletem chemioterapii opartym o pochodne platyny, mogąc otrzymać jedynie monochemioterapię. Z kolei pacjenci leczeni w pierwszej linii wyłącznie chemioterapią, a więc którzy nie otrzymali wcześniej immunoterapii, w drugiej linii terapii albo dalej nie będą kwalifikować się do immunoterapii z powodu przeciwwskazań do niej (wtedy dostępne dla nich leczenie to tylko monochemioterapia), albo otrzymają niwolumab lub atezolizumab. Są to jednak coraz rzadsze przypadki z powodu stosowania najlepszych dostępnych terapii jak najwcześniej – a w Polsce immunoterapia jest szeroko dostępna już dla pacjentów w pierwszej linii leczenia. Co więcej, dostępność do niej została istotnie poszerzona od 1 stycznia br., co jest dowodem na przesunięcie immunoterapii do pierwszej linii leczenia (idealnie obrazuje to przykład atezolizumabu, który pomimo wcześniejszej refundacji w drugiej linii, ubiegał się o możliwość finansowania ze środków publicznych również w monoterapii w pierwszej linii leczenia, który to proces zakończył się jego refundacją od 1 stycznia br.) Również eksperci praktyki klinicznej podkreślają istotną rolę stosowania immunoterapii już w pierwszej linii leczenia, u wszystkich tych pacjentów u których wykluczono obecność mutacji EGFR, ALK czy ROS. Daje ona bowiem możliwość na uzyskanie bardzo dobrych wyników



AMGEN Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Tel: +48 22 581 30 00
Fax: +48 22 581 30 01
www.amgen.pl

leczenia i istotne wydłużenie przeżycia pacjentów z rakiem płuca, w tym pacjentów z mutacją KRAS pG12C.

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 [REDACTED]

[REDACTED]. W wyniku tego jako terapię, która będzie zastępowana przez sotorasib wskazano docetaksel oraz nintedanib stosowany z docetakselem.

Jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Analityków AOTMiT przeprowadzono dogłębną analizę możliwości porównania się z innymi technologiami lekowymi (pemetreksed, chemioterapia dwulekowa, immunoterapia). Jej wyniki przedstawiono poniżej.

Pemetreksed

Wytyczne praktyki klinicznej jako standardowe leczenie chemioterapeutyczne drugiej linii wskazują monoterapię docetakselem lub monoterapię pemetreksedem, przy czym ten drugi jest możliwy do stosowania wyłącznie w niepłaskonabłonkowym raku płuca. Jak wspomniano w APD w ramach uzasadnienia wyboru komparatorów, pemetreksed jest obecnie refundowany w ramach chemioterapii dwulekowej stosowanej z lub bez immunoterapii już w linii pierwszej leczenia zaawansowanego raka płuca. Jest to lek preferowany do stosowania na wcześniejszym etapie leczenia – jeżeli pacjent nie ma przeciwwskazań do zastosowania pemetreksedu czy to w ramach immunochemioterapii, czy chemioterapii pierwszej linii, to jest wysoce prawdopodobne, że go otrzyma jeszcze przed możliwością zakwalifikowania się do sotorasibu. Komentarza wymaga też fakt, że w przypadku innych terapii, których przedmiotem wniosku o refundację było leczenie drugiej linii zaawansowanego raka płuca, jako komparator wskazywano właśnie docetaksel jako opcję stosowaną w populacji drugiej linii, a nie

pemetreksed, co ostatecznie było akceptowane przez AOTMiT (Tecentriq 2018¹, Opdivo 2017²).

Niemniej wychodząc naprzeciw oczekiwaniom zawartym w piśmie nr [REDAKTOWANE] uwzględniono pemetreksed jako dodatkowy komparator dla sotorasibu.

W odniesieniu do kwestii klinicznych, najnowsze wytyczne ESMO³ 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 2016⁴), cytowana także w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tecentriq (AWA 2018⁵). 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. Wnioski te zostały także uznane za zasadne w ramach wspomnianych już wyżej procesów oceny wniosku refundacyjnego dla terapii Opdivo z 2017 roku i Tecentriq z roku 2018. Szczegóły dotyczące porównania obu chemioterapii przedstawiono w aneksie w niniejszym piśmie oraz AKL Keytruda 2016⁶. W związku z powyższymi wnioskami wskazującymi na zbliżoną efektywność pemetreksedu i docetakselu opracowano uzupełnienie analizy ekonomicznej obejmujące uwzględnienie efektywności obserwowanych dla docetakselu oraz kosztów terapii pemetreksedem, którego wyniki ujęto w oddzielnym dokumencie stanowiącym Załącznik 1 do niniejszego pisma.

¹ Zlecenie nr 16/2018 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc;AWA>

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AWA/16_AWA_OT.4331.3.2018_Tecentriq_atezolizumab_2018.03.08_BIP.pdf,
uzupełnienie

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AW/16_AW_OT_4331_3_Tecentriq_Uzupe%C5%82nienie_do_raportu_HTA_2018.03.08.pdf

² Zlecenie nr 20/2017 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc;AWA>
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/020/AWA/020_AWA_OT_4351_2_2017_OPDIVO_rak_pluca_2017.03.31.pdf

³ Wytyczne ESMO <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904785-8>

⁴ Zlecenie nr 207/2016 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc;AKL> str. 140
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AKL.pdf

⁵ Zlecenie nr 16/2018 AWA
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AWA/16_AWA_OT.4331.3.2018_Tecentriq_atezolizumab_2018.03.08_BIP.pdf,
uzupełnienie
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AW/16_AW_OT_4331_3_Tecentriq_Uzupe%C5%82nienie_do_raportu_HTA_2018.03.08.pdf

⁶ Zlecenie nr 207/2016 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc;AKL> str. 140
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AKL.pdf

Chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny i lek III generacji (dublet chemioterapii)

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.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom zawartym w piśmie nr [REDACTED] podjęto próbę uwzględnienia chemioterapii dwulekowej jako komparatora w subpopulacji pacjentów będących po niepowodzeniu monoimmunoterapii pierwszej linii, nieleczonych wcześniej dwulekowym schematem chemioterapii, u których stwierdzono mutację KRAS pG12C.

Jak wspomniano powyżej, dublet chemioterapii długo stanowił standard leczenia pierwszej linii raka płuca. Stąd kliniczna baza dowodowa dla tego rodzaju leczenia obejmuje badania przeprowadzane właśnie wśród chorych z uprzednio nieleczonym systemowo rakiem płuca⁷, podczas gdy dostępne badania dla sotorasibu obejmują chorych w liniach drugiej oraz kolejnych. Dublet chemioterapii stanowił komparator w większości badań dla nowo wprowadzanych terapii pierwszej linii, jak np. badania KEYNOTE-024⁸, KEYNOTE-042⁹, CheckMate 9LA¹⁰, IMPower110¹¹ czy EMPOWER Lung 1¹². Z kolei dla terapii drugoliniowych komparatorem był docetaksel w monoterapii (CheckMate 057¹³, OAK¹⁴, POPLAR¹⁵).

W toku prac zidentyfikowano jednak jedną pracę obejmującą badanie obserwacyjne uwzględniające wyniki leczenia dwulekową chemioterapią zawierającą pochodną platyny (P-CTH) po wcześniejszym zastosowaniu pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów z

⁷ <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13724-2>

⁸ KEYNOTE-024 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606774>

⁹ KEYNOTE-042 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32409-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32409-7/fulltext)

¹⁰ CheckMate 9LA [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30641-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30641-0/fulltext)

¹¹ IMPower110 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917346>

¹² EMPOWER Lung1 <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-67362100228-2/fulltext>

¹³ CheckMate 057 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1507643>

¹⁴ OAK [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32517-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32517-X/fulltext)

¹⁵ POPLAR [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00587-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00587-0/fulltext)

przerzutowym rakiem płuca (Cortellini 2021¹⁶). Praca Cortellini 2021 to retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była analiza wyników leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia monoterapii pembrolizumabem. Spośród 678 pacjentów z progresją choroby u 241 (36%) zastosowano drugą linię leczenia. U 191 (79%) pacjentów zastosowano w drugiej linii dublet chemioterapii. Pamiętać trzeba, że w badaniach CodeBreaK (odmiennie niż w badaniu Cortellini 2021, w którym uczestniczyli pacjenci otrzymujący wyłącznie drugą linię leczenia) chorych leczonych sotorasibem w ramach linii drugiej była tylko niecała połowa (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.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników badań wyłącznie w celach poglądowych. W zestawieniu ujęto wyniki badania Cortellini oraz wyniki badania CodeBreaK 100, ponieważ obejmowało ono też część pacjentów nieleczonych wcześniej dubletem chemioterapii. Odstąpiono od zestawienia z wynikami badania CodeBreak 200, ponieważ w tym badaniu wszyscy chorzy przeszli już leczenie dubletem chemioterapii, a nie jest klinicznie uzasadnione i zalecane przez wytyczne, by w przypadku jego niepowodzenia pacjent ponownie otrzymywał chemioterapię dwulekową z zastosowaniem pochodnych platyny (wytyczne praktyki klinicznej w takich przypadkach zalecają monoterapię docetaksemem lub pemetrekselem).

¹⁶ Cortellini 2021 [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(21\)00072-1/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(21)00072-1/fulltext)

NIP 527-24-20-782; Regon 015609360; KRS 0000188441

Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

Wysokość kapitału zakładowego 2 732 500,00 PLN

Bank Handlowy S.A. w Warszawie nr konta 12 1030 1508 0000 0005 0366 1004

Tabela 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z rakiem płuca leczonych dubletem chemioterapii (pacjenci leczeni wcześniej pembrolizumabem) oraz sotorasibem (pacjenci po wcześniejszej terapii dubletem chemioterapii) – zestawienie wyników

Punkt końcowy	P-CTH (pacjenci po uprzedniej immunoterapii pembrolizumabem)		SOT (pacjenci w większości po uprzedniej P-CTH i immunoterapii)	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
2. linia leczenia P-CTH i SOT				
PFS	191	4,1 mies. [3,2; 5,3]	53	7,8 mies. [5,4; 11,3]*
OS	191	7,5 mies. [5,9; 8,9]	54	17,7 mies. [7,9; NE]*
2. linia leczenia P-CTH i populacja ITT** SOT				
PFS	191	4,1 mies. [3,2; 5,3]	172	6,3 mies. [5,3; 8,2]
OS	191	7,5 mies. [5,9; 8,9]	174	12,5 mies. [10,0; 17,8]

BIRC – niezależna zaślepią komisja (ang. blinded independent review committee); P-CTH – dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny;

*Dane poufne.

**Leczenie w ≥2.linii.

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

Terapie stosowane w leczeniu NDRP oraz dawkowanie uwzględnionych schematów leczenia określono w oparciu o wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczących nowotworów klatki piersiowej¹⁷ oraz dane zamieszczone na portalu Onkologia – online¹⁸. W wyniku analizy wymienionych źródeł danych zidentyfikowano następujące dwulekowe schematy chemioterapii oparte na cisplatynie:

- cisplatyna + etopozyd,
- cisplatyna + winorelbina,
- cisplatyna + gemcytabina,
- cisplatyna + docetaksel,
- cisplatyna + paklitaksel,
- cisplatyna + pemetreksed,

¹⁷ Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Krzakowski M

¹⁸ Onkologia – online (<http://onkologia-online.pl/>)

oraz w przypadku przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny schematy:

- karboplatyna + etopozyd,
- karboplatyna + winorelbina,
- karboplatyna + docetaksel,
- karboplatyna + paklitaksel,
- karboplatyna + gemcytabina.

Dla części z wyżej wymienionych terapii w analizowanych źródłach danych prezentowano więcej niż jeden dopuszczalny schemat dawkowania. Dla tych schematów leczenia wyznaczono minimalny oraz maksymalny koszt miesięcznej terapii. Przy wyznaczaniu miesięcznego kosztu terapii uwzględniono wyłącznie koszty leków oraz ich podania.

Oszacowany 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). Oszacowane koszty schematów stosowanych w ramach chemioterapii są [REDAKTOWANE] od miesięcznego kosztu terapii sotorasibem ([REDAKTOWANE]). W przypadku terapii z zastosowaniem preparatu Lumykras® płatnik publiczny nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku (preparat w postaci tabletek).

Szczegóły odnośnie dawkowania schematów, kosztów jednostkowych oraz oszacowanych kosztów miesięcznych zamieszczono w aneksie do niniejszego pisma.

Immunoterapia drugiej linii

Jak wskazano powyżej, immunoterapia w raku płuca obok terapii celowanych molekularnie stanowi leczenie o charakterze przełomowym w tym wskazaniu. Zasadne i pożądane jest, by terapię 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

kwalfikować ze względu na obecność przeciwwskazań. Nie bez znaczenia jest także fakt, że w badaniach CodeBreaK 100 i 200 przeważająca większość pacjentów przebyła 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.

Podsumowując, w ramach raportu HTA oraz jego uzupełnienia uwzględniono:

- **docetaksel** jako podstawowy komparator dla sotorasibu w ramach analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet (porównania dokonane w oparciu o badania CodeBreaK 100 oraz uzupełnienie w oparciu o badanie CodeBreak 200 stanowiące Załącznik 1 do niniejszego pisma), którego wybór jako komparatora do badania CodeBreak 200 był konsultowany z EMA i FDA,
- **pemetreksed** jako dodatkowy komparator dla sotorasibu (w ramach opisanych wyżej wyników opublikowanych badań randomizowanych oraz metaanalizy dla porównań docetakselu i pemetreksedu ujętych w niniejszym piśmie w aneksie oraz w analizie klinicznej dla leku Keytruda 2016 wykazano porównywalną skuteczność pemetreksedu i docetakselu w zaawansowanym raku płuca; szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej uwzględniającej pemetreksed przedstawiono w Załączniku 1 do niniejszego pisma),
- **chemioterapię dwulekową opartą o pochodną platyny**, jako dodatkowy komparator dla sotorasibu w zawężonej subpopulacji chorych będących po monoimmunoterapii, podejmując próbę porównania efektywności klinicznej z sotorasibem, jednak niemożliwą do przeprowadzenia z powodu charakterystyki populacji pacjentów badań CodeBreaK, którzy w przeważającej większości przed zastosowaniem sotorasibu przeszli już leczenie dubletem chemioterapii; w związku z powyższym możliwe było natomiast przeprowadzenie zestawienia kosztów terapii, przedstawionym poniżej, w aneksie do niniejszego pisma.

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet pemetreksed i chemioterapia dwulekowa oparta o związek platyny nie zostały uwzględnione jako dodatkowy komparator – mając na uwadze, iż koszty leczenia z zastosowaniem ww. są wyższe w porównaniu do

kosztów leczenia z zastosowaniem docetakselu, czyli komparatora o największych udziałach w populacji docelowej (■■■■), podejście to ma charakter konserwatywny i zawiąza oszacowane wydatki inkrementalne analizy wpływu na budżet. Wyniki aktualnej analizy wpływu na budżet znajdują się w Załączniku 1 do niniejszego pisma.

4. *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).*

Odp. Treści wskazane w piśmie nr ■■■■■ zostały opisane w ramach analizy klinicznej złożonej wraz z wnioskiem o refundację:

- Metodologia porównania ■■■■■ ■■■■■ została opisana w Rozdz. 2.5 str. 23–24, analiza homogeniczności i ■■■■■ były z kolei opisane w Rozdz. 3.4.2.1 str. 35–37; ■■■■■ ■■■■■.
- Analiza kliniczna objęła wyniki porównania ■■■■■ bazującego na badaniach, w których dostępne były krzywe OS i PFS. Niemniej jednak pozostałe parametry skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia pacjentów także były przedmiotem analizy klinicznej. W jej ramach przeprowadzono zestawienie jakościowe wyników badań, a jego wyniki przedstawiono w Rozdz. 5.2.1 str. 63–65 dla odpowiedzi na leczenie, Rozdz. 5.2.5 str. 70–75 dla bezpieczeństwa oraz Rozdz. 5.2.6 str. 75 dla jakości życia pacjentów. Co istotne, omawiane punkty końcowe stanowiły także przedmiot badania III fazy CodeBreak 200, którego wyniki przedstawiono w Załączniku 1 do niniejszego pisma.

II. W ramach wskazania źródeł danych:

5. *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia). Nie przekazano plików źródłowych dla ■■■■■ ■■■■■*



AMGEN Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Tel: +48 22 581 30 00
Fax: +48 22 581 30 01
www.amgen.pl

podsumowania spotkania Rady Doradczej dla sotorasibu. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL oraz zaktualizowanie wysokości progu opłacalności (175 926 PLN/QALY).

Odp. W załączeniu do niniejszego pisma przekazano opisane powyżej źródła informacji. Ponadto przychylając się do prośby Analityków AOTMiT zaktualizowano analizy uwzględniając najnowsze obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia dot. refundacji, aktualne komunikaty DGL i aktualny próg opłacalności.

W imieniu Amgen Sp. z o.o.

Marta Dąbrowska
Pełnomocnik

Załączniki:

1. Uzupelnienie raportu HTA o wyniki badania CodeBreak200.

[Redacted content]

Aneks A – komparatory dla sotorasibu

Aneks A1 – porównanie pemetreksedu z docetakselem odnośnie do efektywności terapii

Tabela 3.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pemetreksedu z docetakselem w oparciu o AKL Keytruda 2016¹⁹

Źródło danych	PMX		Nk	DCT		PMX vs DCT	
	Nb	Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*	
Hanna 2004	283	2,9 mies. (0–18,2) ^a	288	2,9 mies. (0–19,5) ^a	0,97 [0,82; 1,16]	0,759	
Vergnenegre 2011	75	2,5 mies. [2,1; 3,9]	75	2,8 mies. [2,2; 4,2]	bd	NS	
Sun 2013	107	2,8 mies. [1,8; 3,1]	104	3,1 mies. [2,8; 3,7]	1,05 [0,75; 1,46]	0,770	
Dong 2014	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
METAANALIZA (Hanna 2004, Sun 2013)	390	Zakres: 2,8– 2,9 mies.	392	Zakres 2,9–3,1 mies.	0,99 [0,85; 1,15]	0,68	

NS – wartość nieistotna statystycznie

*Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

a) Mediana (zakres).

Tabela 4.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pemetreksedu z docetakselem w oparciu o AKL Keytruda 2016¹⁹

Źródło danych	PMX		Nk	DCT		PMX vs DCT	
	Nb	Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*	
Hanna 2004	283 ⁱ	8,3 mies. [7,0; 9,4]	288 ⁱ	7,9 mies. [6,3; 9,2]	0,99 [0,82; 1,20]	0,93	
		8,3 mies. [7,0; 9,4]		8,0 mies. [6,6; 9,3]	0,97 [0,81; 1,15]	bd	
Vergnenegre 2011	75	6,4 mies. (4,8–8,4)	75	8 mies. (5,12–10,4)	1,17 [0,83; 1,64]	bd	
Sun 2013	107	11,7 mies. [8,7; NA]	104	12,2 mies. [9,1; NA]	1,14 [0,78; 1,68]	0,492	
		11,4 mies. [8,6; 13,4]		11,5 mies. [8,9; 15,2]	1,02 [0,84; 1,40]	0,917	
Dong 2014	54	8,5 mies. (1,1)	55	8,4 mies. (1,1)	bd	NS	
METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011, Sun 2013 podstawowe)	465	Zakres: 6,4– 11,7 mies.	467	Zakres: 7,9–12,2 mies.	1,05 [0,90; 1,22]	0,63	
METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużenie, Vergnenegre 2011, Sun 2013 przedłużenie)	465	Zakres: 6,4– 11,4 mies.	467	Zakres: 8,0–11,5 mies.	1,01 [0,89; 1,16]	0,63	

¹⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AW/207_AW_4351_38_Keytruda_pembrolizumab_AKL.pdf

NIP 527-24-20-782; Regon 015609360; KRS 0000188441

Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

Wysokość kapitału zakładowego 2 732 500,00 PLN

Bank Handlowy S.A. w Warszawie nr konta 12 1030 1508 0000 0005 0366 1004

Źródło danych	PMX		DCT		PMX vs DCT	
	Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011)	358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 7,9–8,0 mies.	1,03 [0,87; 1,22]	0,40
METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużenie, Vergnenegre 2011)	358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 8,0 mies.	1,01 [0,86; 1,18]	0,34

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NS – wartość nieistotna statystycznie

* Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

Aneks A2 – dane kliniczne dla chemioterapii dwulekowej opartej o pochodną platyny – badanie Cortellini 2021²⁰

Tabela 5.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Cortellini 2021 przyjmujących leczenie 2. linii

Charakterystyka	Pacjenci otrzymujący leczenie 2. linii	
Liczebność grupy	241	
Wiek w latach: mediana (zakres)	68 (29–86)	
Płeć żeńska (%)	32%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	12%
	1	65%
	≥2	24%
Przerzuty do OUN	TAK	32%
	NIE	68%
Przerzuty do wątroby	TAK	26%
	NIE	74%
Palenie tytoniu (%)	TAK, w przeszłości	57%
	TAK, obecnie	29%
	NIE	14%
Typ histologiczny NDRP	Niepłaskonabłonkowy	81%
	Płaskonabłonkowy	19%
Ekspresja PD-L1 ^a	<90%	86%
	≥90%	14%

a) U wszystkich pacjentów występowała ekspresja PD-L1 wynosząca ≥50%.

²⁰ Cortellini 2021 [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(21\)00072-1/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(21)00072-1/fulltext)

NIP 527-24-20-782; Regon 015609360; KRS 0000188441

Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

Wysokość kapitału zakładowego 2 732 500,00 PLN

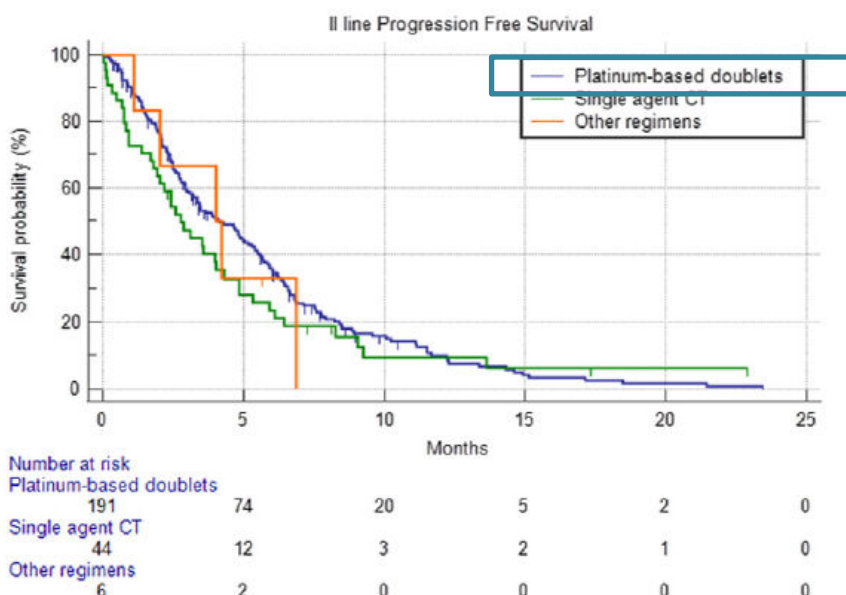
Bank Handlowy S.A. w Warszawie nr konta 12 1030 1508 0000 0005 0366 1004

Tabela 6.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z NDRP leczonych w ramach 2. linii leczenia – wyniki w zależności od typu leczenia

Punkt końcowy	P-CTH		mono-CTH		Inne leczenie	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
PFS	191	4,1 mies. [3,2; 5,3]	44	2,8 mies. [1,8; 4,0]	6	4,0 mies. [4,3; 5,3]
OS	191	7,5 mies. [5,9; 8,9]	44	5,3 mies. [2,7; 6,9]	6	3,4 mies. [1,3; 7,9]

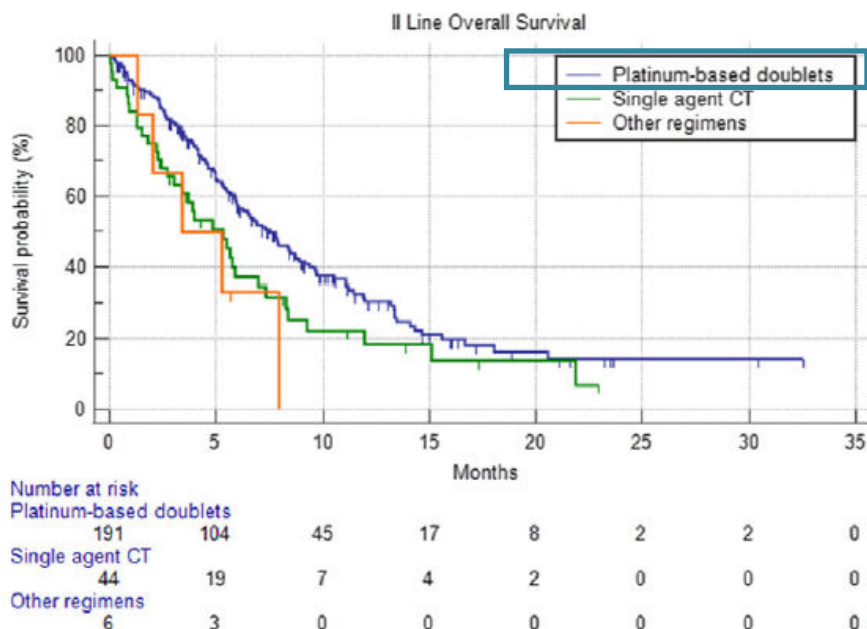
Mono-CTH – chemioterapia jednolekowa; P-CTH – dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny;

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w 2. linii leczenia u pacjentów z przerzutowym NDRP po uprzednim leczeniu monoterapią pembrolizumabem



Źródło grafiki: Cortellini 2021

Wykres 2.
Przeżycie całkowite (OS) w 2. linii leczenia u pacjentów z przerzutowym NDRP po uprzednim leczeniu monoterapią pembrolizumabem



Źródło grafiki: Cortellini 2021 [1].

Aneks A3 – koszty terapii chemioterapii dwulekowej opartej o pochodną platyny

Tabela 7.
Dawkowanie schematów P-CTH uwzględnionych w obliczeniach

Schemat	Substancja	Dawka ^a	Dzień podania	Długość cyklu ^b	Źródło
Schematy z cisplatyną					
Cisplatyna + Etopozyd	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022 ²¹
	Etopozyd	100–120 mg/m ²	1–3		
Cisplatyna + Winorelbina	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Winorelbina - P	30 mg/m ²	1, 8		
Cisplatyna + Winorelbina	Cisplatyna	100 mg/m ²	1	28	Onkologia – online ²²
	Winorelbina - P	25 mg/m ²	1, 8, 15, 22		

²¹ Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Krzakowski M.

²² Onkologia – online (<http://onkologia-online.pl/>)



AMGEN Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Tel: +48 22 581 30 00
Fax: +48 22 581 30 01
www.amgen.pl

Schemat	Substancja	Dawka ^a	Dzień podania	Długość cyklu ^b	Źródło
Cisplatyna + Winorelbina	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Winorelbina - P	30 mg/m ²	1		
	Winorelbina - O	60 mg/m ²	8		
Cisplatyna + Winorelbina	Cisplatyna	100 mg/m ²	1	28	Onkologia – online
	Winorelbina - P	25 mg/m ²	1		
	Winorelbina - O	60 mg/m ²	8, 15, 22		
Cisplatyna + Winorelbina	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Winorelbina - O	60 mg/m ²	1, 8		
Cisplatyna + Gemcytabina	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Gemcytabina	1000 mg/m ²	1, 8		
Cisplatyna + Gemcytabina	Cisplatyna	75 mg/m ²	1	21	Onkologia – online
	Gemcytabina	1000 mg/m ²	1, 8, 15		
Cisplatyna + Gemcytabina	Cisplatyna	75 mg/m ²	1	21	Onkologia – online
	Gemcytabina	1250 mg/m ²	1, 8		
Cisplatyna + Docetaksel	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	21	Krzakowski 2022, Onkologia – online
	Docetaksel	75 mg/m ²	1		
Cisplatyna + Paklitaksel	Cisplatyna	75–80 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Paklitaksel	200 mg/m ²	1		
Cisplatyna + Paklitaksel 200	Cisplatyna	80 mg/m ²	1	21	Onkologia – online
	Paklitaksel	200 mg/m ²	1		
Cisplatyna + Paklitaksel	Cisplatyna	75 mg/m ²	2	21	Onkologia – online
	Paklitaksel	135 mg/m ²	1		
Cisplatyna + Pemetreksed	Cisplatyna	75 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Pemetreksed	500 mg/m ²	1		
Schematy z karboplatyną					
Karboplatyna + Etopozyd	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Etopozyd	100–120 mg/m ²	1–3		
Karboplatyna + Winorelbina	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Winorelbina - P	30 mg/m ²	1, 8		
Karboplatyna + Winorelbina	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Winorelbina - P	30 mg/m ²	1		
	Winorelbina - O	60 mg/m ²	8		

Schemat	Substancja	Dawka ^a	Dzień podania	Długość cyklu ^b	Źródło
Karboplatyna + Winorelbina	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Winorelbina - O	60 mg/m ²	1, 8		
Karboplatyna + Docetaksel	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022, Onkologia – online
	Docetaksel	75 mg/m ²	1		
Karboplatyna + Paklitaksel	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Paklitaksel	200 mg/m ²	1		
Karboplatyna + Paklitaksel	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	-	Krzakowski 2022
	Paklitaksel	225 mg/m ²	1		
Karboplatyna + Gemcytabina	Karboplatyna ^c	400 mg/m ²	1	21	Onkologia – online
	Gemcytabina	1250 mg/m ²	1, 8		

a) w przypadku zakresu dawkowania w obliczeniach uwzględniono wartość niższą

b) w przypadku braku danych odnośnie długości cyklu w wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w obliczeniach uwzględniono dane z serwisu Onkologia – online

c) dawkowanie karboplatyny przyjęto w oparciu o dane zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Carboplatin Accord dla drobnokomórkowego raka płuca³

Tabela 8.
Koszty jednostkowe leków uwzględnionych w obliczeniach

Substancja	Koszt za mg ²³
Cisplatyna	0,49 zł
Etopozyd	0,15 zł
Winorelbina – P (podanie dożylnie)	2,06 zł
Winorelbina – O (podanie doustne)	4,76 zł
Gemcytabina	0,05 zł
Docetaksel	0,79 zł
Paklitaksel	0,32 zł
Pemetreksed	0,42 zł
Karboplatyna	0,21 zł

²³ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html>)

Tabela 9.
Świadczenia wykorzystane do wyznaczenia kosztu podania leków²⁴

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Dzień			
		1	2	3	4 i kolejny
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557	557	557	501,32
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	x	x	x

Tabela 10.
Oszacowane miesięczne koszty wszystkich uwzględnionych terapii

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

²⁴ Zarządzenie Prezesa NFZ nr 44/2022/DGL (<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html>)