



Rekomendacja nr 41/2023

z dnia 14 kwietnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Lumykras (sotorasib)

w ramach programu lekowego

**„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka
opłucnej (ICD-10: C45)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) w istniejącym programie lekowym leczenia raka płuca na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy refundacji sotorasibu w leczeniu II i kolejnych linii 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 w istniejącym programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Aktualnie brak jest terapii celowanej na mutację KRAS G12C, a pacjenci otrzymują leczenie w programie lekowym B.6.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z docetakselem (DOC) oraz zestawieniach wyników badań dla porównania z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (NIN+DOC) oraz z chemioterapią dwulekową opartą o pochodną platyny (P-CTH). W odniesieniu do porównania z pemetrekselem (PMX) wskazano, iż docetaksel i pemetreksed stosowane w monoterapii cechują się porównywalną skutecznością.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie sotorasibu u pacjentów z NDRP i mutacją KRAS może być bardziej skuteczne w porównaniu do DOC w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji (PFS), ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), wskaźnika kontroli choroby (DCR) czy oceny jakości życia. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z większością komparatorów, tj. z nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (NIN+DOC), chemioterapią dwulekową opartą o pochodną platyny (P-CTH), pemetrekselem (PMX) stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu. Ponadto wyniki dla sotorasibu pochodzą z niezakończonych badań

CodeBreak 200 i CodeBreak 100. W badaniu CodeBreak 200 dopuszczono cross-over z grupy docetakselu do grupy sotorasibu.

Nie przeprowadzono również porównania z pozostałymi komparatorami, tj. atezolizumabem i niwolumabem, które zgodnie z zapisami programu lekowego B.6, mogą być stosowane w kolejnych liniach leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej immunoterapią.

Takie postępowanie ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ znajduje się [redacted] progu opłacalności [redacted]. Wnioskowany lek jest [redacted].

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Lumykras, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów SOT [redacted] w rozpatrywanym rynku leków. Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych w programie lekowym B.6 zwiększa się, a więc można spodziewać się wzrostu wydatków w kolejnych latach.

Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na niepewność w zakresie skuteczności leku i oszacowań dotyczących opłacalności, dlatego też konieczne jest dostarczenie końcowych wyników badań.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania sotorasibu w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12C (PTOK 2022, ESMO 2023, NCCN 2023 v2).

Biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz potencjalną korzyść zdrowotną, Prezes Agencji sugeruje ewentualną refundację produktu leczniczego Lumykras (sotorasib) w istniejącym programie lekowym leczenia raka płuca w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [redacted].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lumykras, Sotorasibum, Tabletki powlekane, 120 mg, 240, tabl. w blistrze, kod GTIN: 08715131024895, cena zbytu netto: [redacted];

w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się grupę nowotworów o lokalizacji w oskrzelach (dróg oddechowych) i mięszu płucnym. Do typowych objawów należą ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wyjątkowa skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

NDRP różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością. Mutacje w genie EGFR, rearanżacje genu ALK oraz mutacje w genie ROS1 uznaje się za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną ok. 30% i 17%, odpowiednio u mężczyzn i kobiet, wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w 2018 roku - odpowiednio ok. 16 000 i 8 000 zgonów). W 2020 roku z 74,5 tys. pacjentów z rakiem płuc odnotowano 26 tys. zgonów.

Ogółem 5-letnie przeżycie osiąga ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano docetaksel, nintedanib z docetakselem; pemetreksed i chemioterapię dwulekową opartą o pochodną platyny.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z zapisami programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, atezolizumab lub niwolumab mogą być stosowane w kolejnych liniach leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej immunoterapią. Zatem zakres możliwych do zastosowania terapii jest szerszy niż przedstawiono to w procesie oceny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lumykras w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sotorasibu (SOT) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją KRAS G12C.

Do analizy klinicznej włączono randomizowane otwarte badanie III fazy:

- CodeBreaK 200 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotorasibu (SOT) w porównaniu z docetakselem (DOC). Liczba pacjentów: SOT 171, DOC 174; Mediana okresu obserwacji: 17,7 mies.

Celem porównania wnioskowanej technologii z komparatorami (nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny) do analizy klinicznej włączono badania:

- CodeBreaK 100 – I/II fazy, nierandomizowane, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotorasibu (SOT). Liczba pacjentów: faza I 48, faza II 126; Mediana okresu obserwacji: Faza II: 15,3 mies. (1,1–18,4); Faza I/II: 24,9 mies.
- LUME-Lung1 – randomizowane III fazy, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (NIN + DOC) w porównaniu z docetakselem (DOC). Liczba pacjentów: NIN + DOC 655, DOC 659; Mediana okresu obserwacji (IQR¹): Pierwsza analiza (PFS): 7,1 (3,8–11); Analiza końcowa (OS): 31,7 mies. (8–36,1)
- Cortellini 2021 - retrospektywne badanie obserwacyjne, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chemioterapii dwulekowej opartej o pochodną platyny w drugiej linii leczenia (po pembrolizumabie w I linii) u pacjentów z przerzutowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Liczba pacjentów: P-CTH 241.

Do analizy włączono także badania efektywności praktycznej:

- Julve 2021 - badanie retrospektywne, 89 uprzednio leczonych pacjentów z przerzutowym NDPR z obecnością mutacji KRAS p.G12C
- Awad 2022 - dwa badania prospektywne, pacjenci z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym NDPR 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)
- Cadranel 2022 – badanie prospektywne, 679 pacjentów z przerzutowym NDPR z obecnością mutacji KRAS p.G12C, uprzednio leczonych ≥ 1 linią terapii systemowej.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). W badaniu CodeBreaK 200 ogólne ryzyko

¹ Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)

błędu systematycznego określono jako niskie w większości domen, a nieznanie ryzyko wystąpiło w ocenie procesu randomizacji. Badanie LUME-Lung1 charakteryzuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

Badanie jednoramienne CodeBreak 100 oraz badanie efektywności rzeczywistej Awad 2022, oceniono na 7/8 punktów w skali NICE², a Julve 2021 i Cadranel 2022 na 4/8 punktów w skali NICE.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach są:

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – badanie CodeBreak 200;
- odpowiedź na leczenie (ORR) - badanie CodeBreak 100.

Skuteczność

SOT vs DOC (porównanie bezpośrednie)

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących SOT w porównaniu do grupy otrzymującej DOC zaobserwowano w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej:

SOT	mediana 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8)	HR (95% CI)= 0,66 (0,51; 0,86)
DOC	mediana 4,5 mies. (95% CI: 3,0; 5,7)	
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR):

SOT vs DOC	28% vs 13%	RR (95% CI)= 2,12 (1,35; 3,33)
------------	------------	--------------------------------
- wskaźnika kontroli choroby (DCR):

SOT vs DOC	83% vs 60%	RR (95% CI)= 1,37 (1,19; 1,57)
------------	------------	--------------------------------
- odsetka pacjentów, u których doszło do zmniejszenia rozmiaru guza w porównaniu z wartością wyjściową:

SOT vs DOC	80% vs 63%	RR (95% CI)= 1,28 (1,10; 1,49)
------------	------------	--------------------------------
- oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30³:

globalna jakość życia		HR (95% CI)= 0,69 (0,53; 0,91)
funkcjonowanie fizyczne		HR (95% CI)= 0,69 (0,52; 0,92)
- oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-LC13⁴:

duszność		HR (95% CI)= 0,63 (0,48; 0,83)
kaszel		HR (95% CI)= 0,55 (0,38; 0,80)

² Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań, punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania.

³ ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie nowotworowej. Wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza pogorszenie funkcjonowania, a w przypadku ogólnego stanu zdrowia – poprawę jakości życia.

⁴ ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module* – kwestionariusz oceny częstości objawów i problemów związanych z rakiem płuca (m.in. funkcjonowanie układu oddechowego, występowanie kaszlu, wykrztuszanie krwi, występowanie zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, wypadanie włosów, bóle w klatce piersiowej). Wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza pogorszenie funkcjonowania, a w przypadku ogólnego stanu zdrowia – poprawę jakości życia.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla m. in.:

- przeżycia całkowitego,
- innych punktów końcowych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 (np. czas do pogorszenia bólu w klatce piersiowej).

W poszczególnych grupach stosujących SOT uzyskano wyniki IS dla przeżycia wolnego od progresji:

- w subpopulacji po dwóch wcześniejszych liniach leczenia:

SOT vs DOC	5,7 mies. vs 4,8 mies.	HR (95% CI)= 0,61 (0,40; 0,92)
------------	------------------------	--------------------------------
- w subpopulacji w stanie sprawności ECOG 1:

SOT vs DOC	4,4 mies. vs 2,8 mies.	HR (95% CI)= 0,61 (0,44; 0,84)
------------	------------------------	--------------------------------
- w subpopulacji z przerzutami do OUN:

SOT vs DOC	4,4 mies. vs 2,9 mies.	HR (95% CI)= 0,53 (0,34; 0,82)
------------	------------------------	--------------------------------
- w subpopulacji z przerzutami do wątroby lub bez:

z przerzutami SOT vs DOC	4,2 mies. vs 1,9 mies.	HR (95% CI)= 0,47 (0,26; 0,85)
bez przerzutów SOT vs DOC	5,9 mies. vs 5,6 mies.	HR (95% CI)= 0,67 (0,49; 0,90)
- w subpopulacji z przerzutami do kości (w momencie rozpoczęcia badania) lub bez:

z przerzutami SOT vs DOC	4,2 mies. vs 3,0 mies.	HR (95% CI)= 0,64 (0,44; 0,93)
bez przerzutów SOT vs DOC	5,9 mies. vs 5,6 mies.	HR (95% CI)= 0,59 (0,40; 0,87).

W poszczególnych grupach stosujących SOT uzyskano wyniki IS dla ogólnej odpowiedzi na leczenie:

- w subpopulacji po dwóch wcześniejszych liniach leczenia:

SOT vs DOC	40% vs 17%	OR (95% CI)= 3,10 (1,39; 6,92)
------------	------------	--------------------------------
- w subpopulacji w stanie sprawności ECOG 0:

SOT vs DOC	34% vs 14%	OR (95% CI)= 4,02 (1,44; 11,17)
------------	------------	---------------------------------
- w subpopulacji w stanie sprawności ECOG 1:

SOT vs DOC	25% vs 13%	OR (95% CI)= 2,16 (1,07; 4,34)
------------	------------	--------------------------------
- w subpopulacji z przerzutami do OUN lub bez:

z przerzutami SOT vs DOC	28% vs 10%	OR (95% CI)= 3,33 (1,20; 9,28)
bez przerzutów SOT vs DOC	28% vs 15%	OR (95% CI)= 2,30 (1,17; 4,51)
- w subpopulacji bez przerzutów do wątroby:

bez przerzutów SOT vs DOC	31% vs 13%	OR (95% CI)= 3,15 (1,69; 5,89)
---------------------------	------------	--------------------------------
- w subpopulacji z przerzutami do kości (w momencie rozpoczęcia badania) lub bez:

z przerzutami SOT vs DOC	25% vs 13%	OR (95% CI)= 2,81 (1,11; 7,16)
bez przerzutów SOT vs DOC	31% vs 13%	OR (95% CI)= 3,12 (1,48; 6,59).

Jednakże nie wykazano zależności pomiędzy przynależnością do podgrup (liczba wcześniejszych linii leczenia, stan sprawności ECOG, obecność przerzutów) a uzyskanymi medianami przeżycia wolnego od progresji oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie.

W badaniu CodeBreak 100 dla okresu obserwacji fazy II (15,3 mies.):

- mediana PFS wyniosła 6,8 mies. (95% CI: 5,1; 8,2),

- mediana OS wyniosła 12,5 mies. (95% CI: 10,0; nie osiągnięto).

SOT vs NIN + DOC (zestawienie wyników)

Przedstawiono zestawienie wyników badań CodeBreak 200 i LUME-Lung1.

Analiza wyników dotyczących skuteczności:

- SOT (badanie CodeBreak 200 wyniki dla mediany 17,7 mies.)
 - przeżycie wolne od progresji choroby:
 - populacja ogółem – mediana 5,6 mies. (4,3; 7,8);
 - populacja w 2. linii leczenia – mediana 4,2 mies.;
 - ogólna odpowiedź na leczenie:
 - populacja ogółem – 28%;
 - populacja w 2. linii leczenia – 21%;
- NIN + DOC (badanie LUME-Lung1 wyniki dla mediany 31,7 mies.)
 - przeżycie wolne od progresji choroby:
 - populacja ogółem – mediana 4,2 mies. (2,8; 4,5);
 - populacja w 2. linii leczenia – mediana 4,2 mies. (2,8; 4,5);
 - ogólna odpowiedź na leczenie:
 - populacja ogółem – 5%;
 - populacja w 2. linii leczenia – 5%.

SOT vs pemetreksed

Na podstawie wytycznych ESMO oraz randomizowanych badań klinicznych przedstawionych podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda (rekomendacja nr 3/2017 Prezesa Agencji) wskazano, że pemetreksed i docetaksel nie różnią się między sobą w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.

SOT vs chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny (P-CTH) (zestawienie wyników)

Przedstawiono zestawienie wyników badań CodeBreak 100 (większość pacjentów otrzymywała we wcześniejszych liniach leczenia P-CTH i immunoterapię) i Cortellini 2021 (większość pacjentów otrzymywała we wcześniejszej linii leczenia immunoterapię pembrolizumabem).

Analiza wyników dotyczących skuteczności:

- SOT (badanie CodeBreak 100)
 - przeżycie wolne od progresji choroby:
 - populacja ogółem w 2. linii leczenia – mediana [redacted]
 - populacja ITT w ≥ 2 . linii leczenia – mediana 6,3 mies. (5,3; 8,2);
 - przeżycie całkowite:
 - populacja ogółem w 2. linii leczenia – mediana [redacted]
 - populacja ITT w ≥ 2 . linii leczenia – mediana 12,5 mies. (10,0; 17,8);

- P-CTH (badanie Cortellini 2021 wyniki dla mediany 12,1 mies. (95%CI: 10,5; 32;5))
 - przeżycie wolne od progresji choroby:
populacja ogółem w 2. linii leczenia – mediana 4,1 mies. (3,2; 5,3);
populacja ITT w ≥ 2 . linii leczenia – mediana 4,1 mies. (3,2; 5,3);
 - przeżycie całkowite:
populacja ogółem w 2. linii leczenia – mediana 7,5 mies. (5,9; 8,9);
populacja ITT w ≥ 2 . linii leczenia – mediana 7,5 mies. (5,9; 8,9).

Badania efektywności praktycznej

W badaniach nie podano mediany okresów obserwacji, a pacjenci charakteryzowali się różnymi stanami sprawności ECOG:

- ECOG 0-1 (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 badaniach w populacji ogólnej mediana PFS wyniosła:

- Julve 2021 - 6,1 mies. (95% CI: 5,6; nie osiągnięto),
- badanie 436 (Awad 2022) - 6,7 mies. (95% CI: 4,6; 8,3),
 - ECOG 0: 6,4 mies. (95% CI: 2,7; 12,8),
 - ECOG 1: 7,1 mies. (95% CI: 3,6; 9,0),
 - ECOG 2: 6,5 mies. (95% CI: 3,4; 9,1).
- CodeBreak 200:
 - populacja ogólna - 5,6 mies. (95% CI: 4,3; 7,8);
 - ECOG 0: 8,4 mies.
 - ECOG 1: 4,4 mies.

Bezpieczeństwo

SOT vs DOC (porównanie bezpośrednie)

W badaniu zmarło 3 pacjentów: 1 w grupie SOT (śródmiażdżowa choroba płuc), 2 w grupie DOC (nieδροżność jelit, niewydolność wielonarządowa).

Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej sotorasib w porównaniu z docetaksem [odpowiednio RR (95%CI) = 1,19 (1,01; 1,40) oraz RR (95%CI)= 2,33 (1,52; 3,57)].

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej sotorasib w porównaniu z docetaksem występowały:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (RR (95% CI)= 0,82 (0,73; 0,92),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzących do modyfikacji dawki (RR (95% CI)= 0,58 (0,37; 0,90)),
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (SAE) (RR (95% CI)= 0,47 (0,28; 0,80)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia i zdarzeń niepożądanych ogółem.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12C wykazała, że zastosowanie SOT w porównaniu z DOC wiązało się z:

- IS wyższym ryzykiem wystąpienia: biegunki (ogółem i ≥ 3 . stopnia), wzrostu stężenia ALT ogółem i wzrostu stężenia AST ogółem;
- IS niższym ryzykiem wystąpienia: zmęczenia ogółem, łysienia ogółem, niedokrwistości ogółem, zapalenia jamy ustnej ogółem, astenii ogółem, zaparc ogółem, neutropenii (ogółem i ≥ 3 . stopnia) i neuropatii obwodowej ogółem.

Wśród zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12C stwierdzono:

- IS większe względne ryzyko wystąpienia: biegunki, wzrostu stężenia ALT i wzrostu stężenia AST;
- IS niższe względne ryzyko wystąpienia: zmęczenia, gorączki i obrzęku obwodowego.

SOT vs NIN + DOC (zestawienie wyników)

Zdarzenia niepożądane występujące z podobną częstością w badaniach to: biegunka (SOT 41% vs NIN+DOC 42%), nudności (SOT 26% vs NIN+DOC 24%), duszność (19% vs 19%), kaszel (13% vs 15%), wymioty (13% vs 17%). zmniejszony apetyty (23% vs 22%).

U pacjentów stosujących SOT częściej stwierdzano zaparcia (13% vs 5%) i niedokrwistość (17% vs 5%), a rzadziej występowało: zmęczenie (16% vs 30%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (11% vs 26%), zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (11% vs 29%), łysienie (2% vs 16%) neutropenia (2% vs 14%) oraz gorączka (7% vs 13%).

Badania efektywności praktycznej

W badaniu Julve 2021, zdarzenia niepożądane (AE) ogółem odnotowano u 44% pacjentów, AE ≥ 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 ≥ 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.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Lumykras

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, ból stawów, ból pleców, zmęczenie, gorączka, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami (nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny, pemetreksed). Między badaniami, np. CodeBreak 200 i LUME-Lung1, występują znaczne różnice, które uniemożliwiają przeprowadzenie porównań pośrednich.

Pominięto też część komparatorów (atezolizumab, niwolumab), które zgodnie z treścią programu lekowego B.6 mogłyby zostać zastosowane u pacjentów nieleczonych immunoterapią w I linii.

Dostępne dane pochodzą z badań otwartych, a badanie główne CodeBreak 200 (SOT vs DOC) oraz badanie CodeBreak 100 są aktualnie prowadzone (planowana data zakończenia to 2026/2027 rok), więc ostateczne wyniki nie są dostępne.

Ponadto badania charakteryzują się innymi ograniczeniami, np. badanie CodeBreak 200 dopuszczało cross-over z docetakselu na sotorasib, co może wpłynąć na otrzymane wyniki analizy przeżycia.

Powyższe znacząco przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Sotorasib (SOT) porównano z docetakselem (DOC), nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (NIN+DOC), pemetreksedem (PMX).

Dla porównania z chemioterapią dwulekową opartą o pochodną platyny (P-CTH) przedstawiono zestawienie kosztów terapii.

Uwzględniono koszty interwencji i komparatorów, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia paliatywnego.

Wyniki CUA dla porównań SOT vs DOC, SOT vs NIN+DOC, SOT vs PMX

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- względem docetakselu (DOC):

[redacted]
[redacted]

- względem nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (NIN+DOC):

[redacted]
[redacted]

- względem pemetreksedu (PMX):

[redacted]
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SOT w miejsce [redacted] [redacted] Oszacowany ICUR [redacted] znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zestawienie kosztów dla porównania SOT vs chemioterapia dwulekowa oparta o pochodną platyny (P-CTH)

Oszacowane miesięcznie koszty wyniosły:

- od ok. 207,07 zł (schemat cisplatyna + paklitaksel) do ok. 1 857,18 zł (schemat cisplatyna + winorelbina) (koszt leków stosowanych w chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny w zależności od stosowanego schematu);
- od ok. 804,69 zł (schemat cisplatyna + docetaksel) do ok. 2 722,46 zł (schemat karboplatyna + etopozyd) (łączny koszt leków oraz ich podania).

Oszacowane koszty są [redacted]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) [redacted] wynosi:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]
[redacted]

Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej sotorasibu względem komparatorów wynosi [redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność modelowania efektów zdrowotnych, gdyż horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż objęty w badaniach. Ponadto istnieje niepewność dotycząca przyjętych wyników efektywności klinicznej porównywanych interwencji, szczególnie w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania SOT vs DOC.

Pominięto również część komparatorów (atezolizumab, niwolumab), które zgodnie z treścią programu lekowego B.6 mogą być stosowane u pacjentów nieleczonych immunoterapią w I linii.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lumykras wiązać się będzie ze [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [REDAKTOWANO] w I roku,
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

W wariantcie [REDAKTOWANO] objęcie refundacją leku Lumykras to [REDAKTOWANO]

Koszty sotorasibu w wariantcie [REDAKTOWANO] wyniosą ok. [REDAKTOWANO] w I roku refundacji i ok. [REDAKTOWANO] w II roku refundacji, a w wariantcie [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDAKTOWANO]

Ograniczenia

W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono wszystkich wskazanych komparatorów dla wnioskowanej technologii. Oszacowania przeprowadzono dla docetakselu i skojarzenia nintedanibu z docetakselem. Pominięto możliwość stosowania pemetreksedu oraz chemioterapii dwulekowych opartych o pochodną platyny.

Wśród ograniczeń należy także wskazać niepewność dotyczącą liczebności populacji, która stosowałaby wnioskowaną terapię, oraz prognozowanych udziałów sotorasibu. Powyższe wartości zostały oparte na podstawie, m.in.: [REDAKTOWANO] opinii ekspertów klinicznych. Nieznana jest rzeczywista liczba pacjentów z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS przy aktualnej częstotliwości przeprowadzania testów genetycznych wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Koszty dodatkowych testów genetycznych w przypadku objęcia leku refundacją również wpłyną na wydatki płatnika publicznego.

Na ograniczoną wiarygodność wpływają także ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające dla zniwelowania ryzyka [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej. Wymagane jest więc [REDAKTOWANO]

Uwagi do programu lekowego

Proponuje się dodanie do programu ocenę jakości życia pacjentów, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Jeden z ekspertów wskazał, iż decyzja o braku włączenia do programu lekowego pacjenta ze względu na współwystępowanie innych nowotworów powinna należeć do lekarza. Zapis o wykluczeniu współwystępowania innych nowotworów jest jednym z kryteriów kwalifikacji do analizowanego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023 v2);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2023).

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2023, w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją KRAS G12C sotorasib jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Jako inne 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 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 wytycznych PTOK 2022 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 rearanzacji genu ALK, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2022, SMC 2022, HAS 2022, G-Ba 2022), trzy z nich to rekomendacje pozytywne warunkowe z ograniczeniem czasowym (SMC 2022, HAS 2022, G-Ba 2022), oraz 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022).

Pozytywna rekomendacja NICE 2022 ogranicza stosowanie Lumykras jedynie w ramach funduszu walki z rakiem (ang. *Cancer Drugs Fund*). Dostarczenie danych z badania CodeBreaK100 i CodeBreaK200 może zmniejszyć niepewność w zakresie szacunków dotyczących opłacalności.

Rekomendacje pozytywne warunkowo uzależniają pozytywną opinię od dostarczenia końcowych wyników badań dla sotorasibu.

W decyzji negatywnej zwracano uwagę na niepewność w zakresie skuteczności i analizy użyteczności kosztów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lumykras (sotorasib) jest finansowany w UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.12.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1707.2022.15.MKO), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- 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)”; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Lumykras (sotorasibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2023 z dnia 11 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Lumykras (sotorasibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
2. Raport nr OT.4231.74.2022 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. Data ukończenia: 30 marca 2023 r.