



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

## PŘÍLOHA A / EXHIBIT A

### **Popis specifického léčebného programu (SLP): Léčba dospělých pacientů s předléčeným, neresekabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací KRAS p.G12C sotorasibem (AMG 510) v České republice**

#### 1. Úvod k přípravku sotorasib (AMG 510) a zdůvodnění SLP

Karcinom plic představuje podle statistiky Světové zdravotnické organizace WHO v celosvětovém měřítku jednu z nejčastějších příčin úmrtí v důsledku maligního onemocnění. Nejvíce zastoupeným histotypem je nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), který bývá diagnostikován u přibližně 80 % pacientů (World Health Organization [WHO] Statistics, 2018). V Evropě bylo v roce 2018 registrováno 470 039 nových případů karcinomu plic (80-85 % NSCLC) a počet úmrtí v důsledku tohoto onemocnění se uvádí 387 913 (GLOBOCAN – Lung Cancer, 2018). Pokročilý NSCLC (stadia IIIB a IV) je závažným, život ohrožujícím onemocněním a pětileté přežití je popsáno u pouze 5,2 % pacientů (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER], 2019).

Léčba pokročilého NSCLC zaznamenala významné pokroky v souvislosti s příchodem imunoterapeutických režimů a cílených (terčových) terapií, které účinně působí u nádorů s řídicími mutacemi jako jsou ALK (anaplastic lymphoma kinase), ROS (proto-oncogene tyrosine-protein kinase), EGFR (epidermal growth factor receptor), BRAF (B-raf) či NTRK (neurotrophic tyrosine kinase). Souhrnná doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a ESMO (European Society for Medical Oncology) proto vyzývají k testování těchto biomarkerů u všech pacientů s maligním onemocněním (Ettinger et al, 2019; Planchard et al, 2018).

Doposud však není dostupná žádná schválená specifická cílená léčba pro pacienty s NSCLC, u nichž byla detekována mutace KRAS p.G12C (Román et al, 2018; McCormick, 2016). U nemalobuněčných karcinomů plic europoidní populace (kavkazská rasa) je popisována frekvence mutace KRAS G12C přibližně 12 % (Aredo et al., 2019; El Osta et al., 2019). Konkomitantní výskyt jiné řídicí mutace společně s KRAS je raritní (Scheffler et al, 2019; Martorell et al, 2017; Gainor et al, 2013; Studie 20200097, 20180277 a 20190344). Z tohoto důvodu doposud schválené cílené terapie nepředstavují pro pacienty s mutací KRAS p.G12C léčebnou možnost a standardem péče je zde chemoterapie, imunoterapie či jiné anti-angiogenní preparáty (Planchard et al, 2018). Navíc, přítomnost mutace KRAS u NSCLC je spojována s celkově horší prognózou a odpovědí na léčbu, jak uvádí dostupná data ze současných terapeutických režimů, tiito pacienti dosahují medián celkového přežití (OS) maximálně 13 měsíců, medián doby do progresu onemocnění (PFS) maximálně 4,5 měsíce a míru objektivní odpovědi (ORR) nejvíce 23 % (Alimta SPC, 2020; Cyramza SPC, 2020; Giotrif SPC, 2020; Keytruda SPC, 2020; Opdivo SPC, 2020; Tarceva SPC, 2019; Taxotere SPC 2020; Tecentriq SPC, 2019; Vargatef SPC, 2020).

Sotorasib (AMG 510) je malá molekula, která specificky a ireverzibilně inhibuje protein KRAS s mutací G12C. Tímto blokuje interakci proteinu KRAS s dalšími efektorovými molekulami (jako např. RAF) a zabraňuje tak následným aktivačním procesům, včetně fosforylace kinázy regulující extracelulární signály (ERK) (Simanshu et al, 2017; Ostrem et al, 2013).

Účinnost, bezpečnost, farmakokinetika a farmakodynamika monoterapie sotorasibem je zkoumána v sérii klinických studií fáze I/II (20170543) a fáze III (2019009) u pacientů s pokročilými solidními tumory s potvrzenou mutací KRAS p.G12C (Tisková zpráva Amgen, 28.1.2021).

Ve studii fáze I (20170543) bylo do kohorty s monoterapií sotorasibem v dávce 960 mg/den zařazeno 34 pacientů s diagnózou NSCLC. Z toho souboru byla u 16 pacientů podle kritérií RECIST 1.1 potvrzena částečná odpověď (PR). Míra objektivní odpovědi (ORR) byla 47,1 % (95% CI, rozpětí: 29,78 – 64,87). Medián trvání délky odpovědi (DoR) nebyl během 9měsíční periody sledování dosažen (Hong et al., 2020).

Do fáze II této studie (20170543) bylo zařazeno 126 pacientů s diagnózou NSCLC. Medián věku byl 63,5 let (rozpětí 37- 80 let) a u většiny pacientů se jednalo o skvamózní typ NSCLC (99,2 %) ve stádiu IV (96,0 %). Výkonnostní stav podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) byl 1 u 69,8 % pacientů, medián předléčení představoval 2 předchozí linie protinádorové terapie (89,7 % chemoterapie na bázi platiny; 91,3 % antiPD-1/PD-L1 imunoterapie a 81 % bylo předléčeno oběma uvedenými režimy). V populaci pacientů s diagnózou NSCLC byla míra objektivní odpovědi (podle kritérií RECIST 1.1) 37,4 % (95% CI: 28,8 - 46,6) a u 46 pacientů (ze 123 hodnotitelných

subjektů) byla potvrzena kompletní nebo částečná odpověď. K dosažení odpovědi docházelo v mediánu za 1,35 měsíce (rozpětí: 1,2 – 6,1) a medián délky trvání odpovědi byl 8,4 měsíce (rozpětí: 6,9 – 8,4). Střední hodnota délky následného sledování pacientů byla 6,9 měsíce (rozpětí: 1,3 – 8,4). V čase analýzy setrvalo 24 pacientů (52,2 % z celkového počtu respondentů) stále v odpovědi na léčbu. Medián doby do progresu (podle RECIST 1.1) byl 6,8 měsíce (rozpětí 5,1 – 8,2) se střední hodnotou délky následného sledování 8,3 měsíce. Medián celkového přežití (OS) byl 12 měsíců (rozpětí: 9,5-nedosaženo) (Li et al., 2021).

Do analýzy bezpečnosti byla zařazena data od 190 pacientů s diagnózou NSCLC a mutací KRAS p.G12C, kteří byli léčeni sotorasibem v dávce 960 mg 1x denně ve studii 20170543. U 187 (98,4 %) byla zaznamenána nejméně jedna nežádoucí příhoda v průběhu studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (43,2 %), nevolnost (27,4 %) a únava (23,2 %). U 9,5 % pacientů bylo v důsledku nežádoucích příhod potřebné přerušit léčbu. Podle stupně byly nežádoucí účinky hlášeny jako závažné u 52,1 % pacientů. Fatální nežádoucí účinky byly popsány u 16,3 % pacientů, ale žádný z fatálních nežádoucích účinků nebyl klasifikován jako související s léčbou sotorasibem. Nejčastější příčiny úmrtí byly důsledkem progresu onemocnění a jeho symptomů. Sotorasib byl spojen s přechodným zvýšením hladin sérových transamináz alanin aminotransferázy (ALT) a aspartát aminotransferázy (AST), které byly většinou asymptomatické. U většiny pacientů došlo po přerušování podávání sotorasibu k spontánní úpravě hladin a byli poté schopni pokračovat v léčbě bez nebo s úpravou dávky (Hong et al., 2020; Li et al., 2021).

Pokročilý předléčený nemalobuněčný karcinom plic je závažným, život ohrožujícím onemocněním s nepříznivou prognózou, omezenými možnostmi léčby a bez schválené cílené terapie pro pacienty, jejichž nádory nesou mutaci KRAS p.G12C. Výsledky léčby dostupnými režimy jsou u této skupiny pacientů málo uspokojivé, a proto zde vzniká signifikantní nenaplněná medicínská potřeba účinnější a specifitější terapie. Sotorasib specificky a ireverzibilně interaguje s cílovou mutací KRAS p.G12C a inhibuje tak jeho onkogenní působení. Monoterapie sotorasibem dosahuje ve studiích klinicky významných výsledků ve formě dosažení a trvání odpovědi na léčbu a potenciál vlivu na dobu do progresu i celkového přežití pacientů. Z pohledu bezpečnosti je sotorasib dobře tolerován a možná rizika spojená s léčbou jsou zvladatelná v rámci standardních postupů terapeutické praxe komplexních onkologických center. Na základě těchto výsledků FDA (U.S. Food and Drug Administration) potvrdila v únoru 2021 prioritní posouzení schválení sotorasibu pro léčbu dospělých pacientů s předléčeným, neresekabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací KRAS p.G12C (Tisková zpráva Amgen, 16. 2. 2021). Další zkoumání klinického přínosu a bezpečnosti monoterapie sotorasibem probíhá v rámci multicentrické randomizované aktivně kontrolované studie fáze III (NCT: 20190009).

Žádost o registraci sotorasibu v EU v indikaci NSCLC u dospělých pacientů s mutací KRAS p.G12C byla předložena na EMA v prosinci 2020. Sotorasib (pod obchodním názvem Lumakras) byl schválen FDA v květnu 2021 pro pacienty s mutací KRAS p.G12C v indikaci NSCLC.

## 2. Výběr pacientů do SLP

### Zařazovací kritéria:

- 1 Patologicky zdokumentovaný lokálně pokročilý a neresekovatelný, nebo metastatický NSCLC
- 2 Zdokumentovaná mutace *KRAS p.G12C* podle místních doporučených vyšetření
- 3 Výkonnostní status podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\leq 2$
- 4 Pacient nespĺňuje podmínky pro účast v jakémkoliv probíhající klinickém hodnocení sotorasibu.\*
- 5 Pacient vyčerpal jiné možnosti standardní péče pro lokálně pokročilé a neresekovatelné, nebo metastatické onemocnění včetně kombinované platinové chemoterapie, PD-1/PD-L1 imunoterapie a docetaxelu (pokud nejsou kontraindikovány)

NEBO



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

Pacient, který byl zařazen do klinického hodnocení sotorasibu, by mohl splnit podmínky pro účast v SLP podle názoru ošetřujícího lékaře a lékař společnosti Amgen s tím souhlasí.\*

- 6 Adekvátní funkce orgánů definovaná jako:
- Absolutní počet neutrofilů (ANC) > 1000 buněk/ $\mu$ l (bez podpory kolonie granulocytů stimulujícího faktoru během 2 týdnů před laboratorním vyšetřením pro zhodnocení tohoto kritéria)
  - Hemoglobin  $\geq$  9.0 g/dl
  - Trombocyty  $\geq$  75 000/ $\mu$ l
  - AST a ALT < 2,5 x horního rozmezí normy (ULN) (při jaterních metastázách  $\leq$  5 x ULN)
  - Celkový bilirubin < 1,5 x ULN (pacienti se známou Gilbertovou chorobou se sérovým bilirubinem < 3 x ULN mohou být zařazeni, pokud je přímý bilirubin < 1 x ULN)
  - Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) < 1,5 x ULN
  - Kreatinin v séru < 1,5 x ULN NEBO clearance kreatininu/odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR)  $\geq$  45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pro výpočet clearance kreatininu/eGFR je třeba použít rovnici Modification of Diet in Renal Disease. 24hodinový sběr moči není vyžadován, ale je povolen.
- 7 Interval QTc  $\leq$  470 ms u žen a  $\leq$  450 ms u mužů
- 8 Věk  $\geq$  18 let
- 9 Pacienta nelze uspokojivě léčit přípravky schválenými v dané zemi
- 10 Pacientem podepsaný Informovaný souhlas před zahájením jakéhokoliv úkonu/vyšetření v rámci SLP.

\* *Toto kritérium není relevantní pro ČR, protože KH se sotorasibem v ČR neprobíhají.*

#### Vyřazovací kritéria:

- 1 Smíšená histologie malobuněčného plicního karcinomu nebo smíšený NSCLC
- 2 Aktivní metastázy mozku
  - Pacienti se symptomatickými metastázemi v centrální nervové soustavě (CNS), kteří jsou neurologicky nestabilní nebo bylo nutné podat zvyšující se dávky steroidů pro zvládnutí CNS příznaků během 2 týdnů před dnem 1 v rámci SLP
  - Pacienty se stabilními mozkovými metastázami je možné zařadit
- 3 Pacient zařazený v současnosti nebo v minulosti do předchozího klinického hodnocení sotorasibu, pokud nesplňuje:



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

potvrzená progrese podle centrálního čtení podle kritérií RECIST 1.1 (pokud jsou použitelná)

#### A ZÁROVEŇ

pacient je schopný účastnit se dlouhodobého následného sledování v předchozím klinickém hodnocení sotorasibu (pokud se provádí)

#### A ZÁROVEŇ

účast pacienta v SLP předem schválil lékař společnosti Amgen.

- 4 V současnosti podávání léčby s jiným hodnoceným přípravkem nebo zdravotnickým prostředkem, nebo méně než 4 týdny (méně než 2 týdny, pokud šlo o chemoterapii) od ukončení léčby jiným hodnoceným přípravkem nebo zdravotnickým prostředkem, pokud se nepodával sotorasib. Jiné hodnocené intervence během účasti v SLP jsou vyloučené.
- 5 Nezotavené toxicity z předchozí protinádorové léčby definované jako nevyhojené podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody (CTCAE) verze 5.0 stupně 0 nebo 1, nebo na úroveň požadovanou kritérii pro účast s výjimkou alopecie (povolen je jakýkoliv stupeň) nebo toxicity z předchozí protinádorové léčby, které jsou považovány za nevratné (definované jako přítomné a stabilní > 6 měsíců), endokrinní nežádoucí příhody, které jsou stabilně kompenzované příslušnou substituční léčbou jsou povoleny
- 6 Terapeutická nebo paliativní radioterapie během 2 týdnů před dnem 1 SLP. Pacienti se musí zotavit ze všech toxicit souvisejících s radioterapií na stupeň 1 a nižší podle CTCAE verze 5.0 s výjimkou alopecie (jakýkoliv stupeň alopecie je povolen).
- 7 Protinádorová léčba (chemoterapie, terapie protilátkami, molekulární cílená léčba, léčba retinoidy, hormonální léčba [vyjma pacientů s kompletně resekovaným karcinomem prsu v anamnéze bez aktivního onemocnění s dlouhodobou adjuvantní endokrinní léčbou], nebo hodnocený přípravek) během 4 týdnů (chemoterapie během 2 týdnů) před dnem 1 SLP (vyjma kompletně resekovaného karcinomu prsu v anamnéze bez aktivního onemocnění). Cílená léčba inhibitory s malou molekulou během 14 dní před dnem 1 zahájení léčby sotorasibem, nebo 5násobku biologického poločasu podle toho, který interval je delší, vyjma situace, kdy je protinádorovou léčbou sotorasib (žádné vymývací období není potřeba).  
Upozorňujeme, že léčba bisfosfonáty nebo protilátkami proti RANKL je povolena, pokud je potřebná jako léčba hyperkalcemie nebo pro prevenci kostních příhod.
- 8 Pacienti s aktivním virem hepatitidy B nebo C  
Pacienti s aktivní hepatidou B (pozitivní povrchový antigen viru hepatitidy B [HBsAg]) nebo virem hepatitidy C (HCV) (pozitivní HCV RNA)  
Pacienti s předchozí infekcí virem hepatitidy B (HBV) nebo zhojenou infekcí HBV (definovaná jako přítomnost protilátky proti jadernému antigenu viru hepatitidy B [HBcAb] a absence HBsAg) je možné zařadit  
Přenašeče HBV nebo pacienty, kterým je podávána protivirová léčba proti HBV nebo HCV, nelze zařadit  
Pacienti s pozitivní protilátkou proti HCV je možné zařadit, pouze jestliže jsou negativní na HCV RNA podle polymerázové řetězové reakce (PCR)



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

- 9 V současnosti jiná malignita než NSCLC vyjma těch se zanedbatelným rizikem metastáz nebo úmrtí a předpokladem vyléčení (jako je adekvátně léčený karcinom in situ cervixu, bazaliom, spinocelulární karcinom, lokalizovaný karcinom prostaty, nebo duktální karcinom in situ léčený chirurgicky s kurativním záměrem).
- 10 Leptomeningeální onemocnění
- 11 V anamnéze nebo zřejmá jiná klinicky významná porucha nebo onemocnění, které by podle názoru ošetřujícího lékaře mohly znamenat riziko pro bezpečnost pacienta
- 12 Významná gastrointestinální porucha, která způsobuje významnou malabsorpci, vyžaduje intravenózní podání výživy nebo vede k neschopnosti užívat léky perorálně
- 13 Významné kardiovaskulární onemocnění jako je podle New York Heart Association (NYHA) (třída II a vyšší), infarkt myokardu během 6 měsíců před zařazením, nestabilní arytmie, nebo nestabilní angina
- 14 Závažné infekce během 4 týdnů před zařazením, u kterých mimo jiné došlo k hospitalizaci pro komplikace infekce, bakteriemií, nebo závažné pneumonii.
- 15 Podávání známých citlivých substrátů cytochromu P450 (CYP) 3A4 nebo P-glykoproteinu (P-gp) (s úzkým terapeutickým oknem) během 14 dní nebo 5násobku biologického poločasu léčiva nebo jeho aktivního metabolitu podle toho, který interval je delší, před dnem 1 SLP, které nebyly zkontrolovány a schváleny zdravotníkem.
- 16 Terapeutická perorální nebo intravenózní antibiotika během 1 týdne před zařazením. Profylaktická antibiotika jsou povolena po schválení zdravotníkem.
- 17 Ženy, které kojí nebo plánují kojit během účasti v SLP a dalších 7 dní po podání poslední dávky sotorasibu.
- 18 Ženy v plodném věku, které nejsou ochotné používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (definované jako nitroděložní tělísko, úplná abstinence, oboustranné přerušování vejcovodů a vazektomie partnera, pokud je jediným partnerem) během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 19 Ženy v plodném věku se pozitivním těhotenským testem při screeningu nebo v den 1 podle těhotenského testu ze séra a/nebo moči.
- 20 Muži s partnerkou v plodném věku, kteří nejsou ochotni dodržovat sexuální abstinenci (žádný heterosexuální pohlavní styk), nebo používat kondom během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 21 Muži s těhotnou partnerkou, kteří nejsou ochotni dodržovat sexuální abstinenci, nebo používat kondom během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 22 Muži, kteří nejsou ochotni zdržet se darování spermatu během léčby a dalších 7 dní po poslední dávce sotorasibu.
- 23 Pacient se známou přecitlivělostí na jakýkoliv přípravek podávaný během léčby.



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

- 24 Podávání silných induktorů CYP3A4 (včetně bylinných přípravků jako je třezalka) během 14 dní nebo 5násobku biologického poločasu léčiva (podle toho, který interval je delší) před dnem 1 SLP, které nebyly zkontrolovány a schváleny zdravotníkem a lékařem společnosti Amgen.
- 25 Ženy, které plánují otěhotnět během SLP a 7 dní po podání poslední dávky sotorasibu.
- 26 Pacienti, kteří byli v minulosti léčeni přípravky působícími cíleně na protein KRAS s mutací G12C (jinými než sotorasib).

### 3. Léčba podávaná v rámci SLP

Sotorasib je k dispozici ve formě perorálních tablet s okamžitým uvolňováním o síle 120 mg.

Sotorasib bude podáván v dávce 960 mg (8 tablet) jednou denně. Pacienti by měli užívat dávku sotorasibu (všechny tablety ve stejný čas) s, nebo bez jídla v přibližně stejnou denní dobu, nejvýše v rozmezí 2 hodin.

Pokud dojde k vynechání dávky sotorasibu, nelze dávku užít, pokud uplynulo více než 6 hodin od původní doby podání. V podávání se bude pokračovat ve stejnou dobu dávkou následující den.

Pokud dojde ke zvracení po podání sotorasibu, dávka se nenahrazuje. V podávání se bude pokračovat ve stejnou dobu dávkou následující den.

Pacient bude léčen sotorasibem v rámci tohoto SLP do uplynutí 6 měsíců po schválení sotorasibu pro léčbu lokálně pokročilého a neresekovatelného, nebo metastatického NSCLC v České republice (pokud je to v souladu s místními zákony a nařízeními), nebo dokud dříve nenastane cokoli z následujícího:

- progresse onemocnění;
- intolerance sotorasibu;
- úmrtí;
- odvolání informovaného souhlasu.

#### Úprava dávky, přerušení nebo trvalé ukončení léčby

Všichni pacienti zahájí podávání sotorasibu v dávce 960 mg jednou denně. Úrovně snižování dávky sotorasibu z důvodu toxicit u jednotlivých pacientů uvádí **Tabulka 1**. Podání sotorasibu bude ukončeno, dočasně přerušeno nebo dávka dočasně snížena při toxicitě, která podle názoru zkoušejícího lékaře opravňuje přerušení, nebo snížení dávky, jak popisuje **Tabulka 2**. Povoleno je snížit dávku dvakrát. Snížení dávky pod 240 mg jednou denně není povoleno. Pacientům, u kterých dojde k nežádoucí příhodě vyžadující snížení dávky pod 240 mg jednou denně, bude léčba sotorasibem trvale ukončena. Nežádoucí příhody je třeba hlásit podle odstavce 5.

**Tabulka 1 Úrovně snižování dávky sotorasibu**

Úroveň	Opatření
Dávka při zahájení	960 mg (8 tablet) jednou denně
První snížení dávky	480 mg (4 tablety) jednou denně
Druhé snížení dávky	240 mg (2 tablety) jednou denně

**Tabulka 2 Doporučení pro úpravu dávky sotorasibu**

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>a</sup>	Úprava dávky
Zvýšené jaterní enzymy	Stupeň 2 AST nebo ALT s příznaky nebo Stupeň ≥ 3 AST nebo ALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukončit léčbu do úpravy na stupeň ≤1 nebo úroveň před léčbou.</li> <li>• Po zotavení se léčba znovu zahájí s dávkou o úroveň nižší.</li> </ul>
	AST nebo ALT > 3 x ULN s TBL > 2 x ULN bez jiné příčiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trvale ukončit léčbu.</li> </ul>
Nevolnost, zvracení nebo průjem přetrvávají i při příslušné podpůrné péči (včetně podání antiemetik nebo antidiarhoik)	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukončit léčbu do úpravy na stupeň ≤1 nebo úroveň před léčbou.</li> <li>• Po zotavení se léčba znovu zahájí s dávkou o úroveň nižší.</li> </ul>
Jiné toxicity související s léčbou	Stupeň ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukončit léčbu do úpravy na stupeň ≤1 nebo úroveň před léčbou.</li> <li>• Po zotavení se léčba znovu zahájí s dávkou o úroveň nižší.</li> </ul>

ALT = alanin aminotransferáza; AST = aspartát aminotransferáza; TBL = celkový bilirubin; ULN = horní limit normy

<sup>a</sup> Stupně definovány podle NCI CTCAE verze 5.0

#### Vyloučená léčba

Protinádorová léčba jako chemoterapie, léčba protilátkami, molekulární cílená léčba, terapie retinoidy, hormonální léčba

Znamé substráty citlivé na hladiny CYP3A4

Silné induktory CYP3A4

Pokud pacient potřebuje paliativní radioterapii nebo operaci jako léčbu bolesti během SLP, mělo by se podávání sotorasibu přerušit a ošetřující lékař by to měl oznámit společnosti Amgen co nejdříve. Pacient by měl léčbu sotorasibem znovu zahájit po dohodě lékaře společnosti Amgen a ošetřujícího lékaře, že je to vhodné.

#### Souběžná medikace

Během SLP může ošetřující lékař předepsat jakoukoliv souběžnou medikaci nebo léčbu, kterou považuje za nezbytnou v rámci podpůrné péče vyjma uvedených v odstavci Vyloučená léčba.

Konkomitantní podávání sotorasibu s inhibitory protonové pumpy ([PPI]; např. omeprazol) nebo antagonistů H<sub>2</sub> receptoru (např. famotidin) vedlo ke snížení koncentrací sotorasibu, což může snížit



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

účinnost sotorasibu. Podávání PPI nebo antagonistů H2 se sotorasibem je nutno se vyvarovat. Pokud je lékařsky nezbytná léčba antacidy, podává se sotorasib 4 hodiny před nebo 10 hodin po podání lokálních antacid. Pacienty, kteří užívají léčbu omezující žaludeční kyselost se sotorasibem, je třeba sledovat.

#### 4. Doporučený rozvrh úkonů během účasti v SLP

Žádost o účast v SLP musí podat ošetřující lékař. Žádost se vyplňuje ve formuláři Patient Access Form (PAF) a nesmí obsahovat žádné specifické osobní údaje. Pacient podepisuje informovaný souhlas s účastí v SLP sotorasibu podle platných zákonů.

Pacient je považován za zařazeného, jakmile ošetřující lékař rozhodne, že splnil kritéria pro účast. Každý pacient, který bude zařazen do programu hodnocení SLP (definováno jako podpis informovaného souhlasu), obdrží unikátní identifikační číslo po vyplnění PAF. Identifikační číslo bude přiděleno přes Cliniport. Toto číslo se bude používat k identifikaci pacienta během SLP a musí se používat ve všech dokumentech programu týkajících se tohoto pacienta.

Tabulka 3 níže shrnuje doporučený postup monitorování pacienta během SLP. Během léčby bude hodnocení rozsahu nádorového onemocnění (CT/MRI) probíhat podle místní standardní praxe. Pacientů bude vydán deník léčby pro zaznamenávání adherence k podávání sotorasibu.

Návštěva pro následné sledování bezpečnosti (SFU) proběhne přibližně 30 ( $\pm$  7) dní po ukončení podávání sotorasibu, nebo před zahájením nové protinádorové léčby podle toho, co nastane dříve.

Pacienti mohou podle svého uvážení ukončit léčbu sotorasibem v SLP kdykoliv.

Tabulka 3 Rozvrh úkonů

Cyklus (1 cyklus je 28 dní)	Screening	Léčebný cyklus				SFU
		1			2 a další (-/+ 7 dní)	
		1			1	
Den	-28 až -1	před	0	1	před	
Informovaný souhlas	X					
Demografie	X					
Potvrzení mutace <i>KRAS G12C</i>	X					
Anamnéza	X					
Souběžná léčba	X	←=====→				
Tělesné měření		←=====→				
Tělesné vyšetření	X	←=====→				
ECOG	X	←=====→				
EKG	X	←=====→				
Životní funkce	X	←=====→				
Hlášené příhody (podle odstavce 5)		←=====→				
Biochemie/hematologie/koagulace	X	X			X	X
Těhotenský test ze séra nebo moči	X	X			X	X
Vyšetření na hepatitidu B a C	X					
Deník léčby pro pacienty		←=====→				
CT/MRI		Podle standardní praxe				





Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

## Sběr a vyhodnocení dat

Sběr dat bude omezen na informace nutné pro posouzení kritérií pro účast, podávání sotorasibu a relevantní data o bezpečnosti pro splnění požadavků vyplývajících z regulačních nařízení. Zpracování výsledků bude spočívat v jejich vyjmenování a uvedení popisného shrnutí.

## 5. Metody monitorování bezpečnosti a jakosti

### Sběr a hlášení nežádoucích příhod

#### A. Hlášení společnosti Amgen

Všechny příhody podléhající hlášení, které se u pacientů v rámci tohoto programu vyskytnou, musí být v souladu se „Smlouvou“ předány společnosti Amgen do 1 pracovního dne ode dne, kdy se o nich lékař dozvěděl, bez ohledu na to, zda s přípravkem společnosti Amgen souvisí, nebo jsou jím způsobeny. Podrobnosti o tom, co a jak hlásit a definice jsou uvedeny také ve Smlouvě.

#### Příhoda podléhající hlášení je:

- Nežádoucí příhoda (AE), což je jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta, kterému je podán léčivý přípravek společnosti Amgen, a která nemusí mít nezbytně příčinnou souvislost s podáním tohoto přípravku.
- Jiné bezpečnostní události (OSF) zahrnují následující situace bez ohledu na to, zda jsou či nejsou spojeny s výskytem AE: užití přípravku během těhotenství a/nebo kojení včetně těhotenství žen, jejichž sexuální partner přípravek užil nebo užívá, chyby při medikaci, předávkování, poddávkování, nesprávné použití, zneužití, závislost, přenos infekčního agens prostřednictvím kontaminovaného přípravku, neúmyslná expozice, expozice léku související s povoláním, nedostatečná terapeutická účinnost, vynechaná dávka, pokud se neužila před následující naplánovanou dávkou, nahlášení úmrtí pacienta po expozici přípravku, kdy další data nejsou k dispozici.
- Stížnost na kvalitu přípravku (PC) je jakákoli písemná, elektronická nebo ústní komunikace, která uvádí nedostatky ve vztahu k identitě, kvalitě, trvanlivosti, spolehlivosti, bezpečnosti, účinnosti nebo chování léku, kombinace léků či zdravotnického prostředku.

#### Datum zjištění je:

Datum, kdy lékař nebo jeho zástupce obdržel informaci/poprvé zaznamenal informaci o události, která by mohla podléhat hlášení (např. datum vyšetření, faxu, emailu nebo rozhovoru po telefonu, který lékař nebo jeho zástupce přijal). Toto datum musí být lékařem uvedeno a jasně sděleno nebo zapsáno na jakékoli informaci o bezpečnosti předávané společnosti Amgen.

#### Oznamování příhod podléhajících hlášení:



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

Předepisující lékař nebo jeho zástupce musí oznámit každou příhodu podléhající hlášení společnosti Amgen během jednoho (1) pracovního dne od dne zjištění.

Předepisující lékař nebo jeho zástupce nahlásí AE a OSF (s nebo bez AE) na oddělení bezpečnosti společnosti Amgen pomocí formuláře Expanded Access Safety Report Form a odešle vyplněný formulář na kontaktní údaje uvedené na formuláři.

Lékař nebo jeho zástupce nahlásí stížnost na přípravek (PC) na oddělení kvality společnosti Amgen pomocí formuláře Product Complaint Form a odešle vyplněný formulář přímo do společnosti Amgen na emailovou adresu uvedenou na formuláři.

Příhoda podléhající hlášení musí být oznámena společnosti Amgen bez ohledu na množství dostupných informací, nicméně pro každou událost podléhající hlášení lékař zaznamená všechny dostupné informace (např. detaily ohledně AE/OSF/PC, číslo šarže, sériové číslo výrobku společnosti Amgen).

Předepisující lékař bude spolupracovat se společností Amgen, pokud budou vyžádány následné informace o hlášené příhodě. Lékař tyto následné informace odešle společnosti Amgen ve stejné lhůtě jako první hlášení, tj. do jednoho (1) pracovního dne ode dne zjištění informací.

Lékař garantuje a prohlašuje, že bude dodržovat všechny platné zákony na ochranu osobních dat při plnění výše uvedených povinností.

Lékaři jsou rovněž upozorněni na povinnost předepisujícího lékaře nebo jeho zástupce dle § 93b zákona o léčivech neprodleně hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv všechna podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky nebo jiné skutečnosti související s použitím léčivého přípravku, se kterými se setkali v rámci tohoto programu.

#### **B: Zpracování událostí podléhajících hlášení a hlášení na regulační autority**

Společnost Amgen bude z tohoto SLP sbírat a ve své farmakovigilanční databázi Argus shromažďovat všechna hlášení získaná prostřednictvím formuláře Expanded Access Safety Report Form a Product Complaint Form. Amgen bude do EudraVigilance databáze hlásit všechny závažné nežádoucí účinky do 15 dnů a na SÚKL všechny nezávažné do 90 dnů (CIOMS emailem na farmakovigilance@sukl.cz). V případě smrti nebo ohrožení života pacienta při užívání přípravku v rámci SLP bude Amgen o této skutečnosti neprodleně informovat SÚKL e-mailem na adresu farmakovigilance@sukl.cz do 7 kalendářních dnů.

Všechny nežádoucí příhody zaznamenané v SLP Amgen vyhodnotí v rámci průběžné/závěrečné hodnotící zprávy.

#### **6. Ukončení SLP**

Screening SLP bude ukončen při schválení sotorasibu v České republice. Pacienti, kteří byli do programu zařazeni, mohou být léčeni sotorasibem v rámci tohoto SLP až 6 měsíců po EU schválení sotorasibu pro léčbu lokálně pokročilého a neresekovatelného, nebo metastatického NSCLC s mutací KRAS p.G12C.



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

Pokud nově získaná data o bezpečnosti a účinnosti naznačí, že poměr rizika a přínosu sotorasibu již není pro cílovou populaci pacientů přijatelný, budou data ze SLP vyhodnocena. Pokud na základě vyhodnocení bude zjištěno, že pacienti již nemají prospěch z léčby, SLP bude přerušeno nebo případně ukončeno.

#### 7. Předpokládaný počet pacientů zařazených do SLP

Předpokládaný maximální počet pacientů léčených sotorasibem v rámci SLP je 23 v průběhu 1 roku trvání SLP.

#### 8. Předpokládaný počet balení

Předpokládaný počet balení sotorasibu pro pacienty zařazené do SLP je 600.

Jedna lahev obsahuje 120 tablet s obsahem 120 mg sotorasibu a představuje 1 balení.

#### 9. Centra, která se zúčastní SLP

Centra vysoce specializované onkologické péče - Komplexní onkologická centra (KOC):

1. Všeobecná fakultní nemocnice, Onkologická klinika, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2
2. Fakultní nemocnice v Plzni, Klinika pneumologie a fizeologie, ul. dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
3. Fakultní nemocnice na Bulovce, Klinika pneumologie, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8
4. Fakultní nemocnice Olomouc, Onkologická klinika, I.P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
5. Fakultní nemocnice Brno, Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, Jihlavská 20, 625 00 Brno
6. Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
6. Fakultní nemocnice v Motole, Onkologická klinika, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

#### Koordinace průběhu specifického léčebného programu

Jednotlivá participující centra budou zodpovědná za nábor pacientů, kontrolu vstupních a výstupních kritérií, sběr a archivaci dat.

#### 10. Identifikační údaje osoby zajišťující kontrolu průběhu léčebného programu

xxx xxx xxx  
xxx xxx xxx

Adresa pracoviště: Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1

#### Zdroje:



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

Alimta (pemetrexed) Souhrn údajů o přípravku. Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht The Netherlands. October 2020; Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alimta-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alimta-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).

Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, et al. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer*. 2019;133:144–50.

Cyramza (ramucirumab) Souhrn údajů o přípravku. Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. July 2020. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).

El Osta B, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and outcomes of patients with metastatic KRAS-mutant lung adenocarcinomas: the lung Cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol*. 2019;14:876–89.

Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1464-1472.

Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. 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*. 2013;19(15):4273-4281.

Giotrif (afatinib) Sourn údajů o přípravku. Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Germany. November 2020. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).

GLOBOCAN 2018 – Lung. Dostupné na <http://gco.iarc.fr/today/home>. Přístup srpen 2019.

David S. Hong, M.D., Marwan G. Fakih, M.D., et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020; 383:1207-1217.

Janes MR, Zhang J, Li LS, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell*. 2018;172(3):578-589.

Keytruda (pembrolizumab) Souhrn údajů o přípravku. Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands. November 2020. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).

Li BT, Skoulidis F, Falchook G, et al. CodeBreak 100: Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p.G12C Mutated Non-small Cell Lung Cancer. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 2020 World Conference on Lung Cancer; January 28-31, 2021; virtual. Abstract PS01.07.

Martorell MP, Huerta M, Compañ Quilis A, et al. Coexistence of EGFR, KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and ALK Rearrangement in a Comprehensive Cohort of 326 Consecutive Spanish Nonsquamous NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer*. 2017;Nov;18(6):e395-e402.

McCormick F. K-Ras protein as a drug target. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(3):253-258.

Opdivo (nivolumab) Souhrn údajů o přípravku. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ireland. November 2020. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

- Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS; from structural insights to mechanism-based design. *Nature Rev Drug Discov.* 2016;15(11):771-785.
- Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras (G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013;503:548.
- Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state. *Cancer Discovery.* 2016;6:316-329.
- Planchard S, Popat K, Kerr S, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29 (Supplement 4):iv192–iv237.
- Román M, Baraibar I, López I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer.* 2018;17(1):33.
- Scheffler M, Ihle MA, Hein R, et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):606-616.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence - SEER 21 Regs Limited-Field Research Data ☐ Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2018 Sub (2000-2016) ☐ Katrina/Rita Population Adjustment ☐ - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. Accessed 10 February 2020.
- Tarceva (erlotinib) Souhrn údajů o přípravku. Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany. April 2019. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).
- Taxotere (docetaxel) Souhrn údajů o přípravku. Sanofi Mature IP, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France. December 2020. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).
- Tecentriq (atezolizumab) Souhrn údajů o přípravku. Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany. October 2019. Dostupné na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017;170:17-33.
- Tisková tpráva Amgen z 28.1.2021, dostupné na <https://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgens-investigational-kras-g12c-inhibitor-sotorasib> (přístup 28. března 2021).
- Tisková zpráva Amgen ze 16. 2. 2021, dostupné na <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-grants-sotorasib-priority-review-designation-for-the-treatment-of-patients-with-kras-g12c-mutated-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-301229256.html> (přístup 28. března 2021).
- Vargatef (nintedanib) Souhrn údajů o přípravku. Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany November 2020. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_cs.pdf) (přístup 8. prosince 2020).



Amgen s.r.o.  
Klimentská 46  
110 02 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500  
Fax.: +420 221 773 501

World Health Organization. 2018 Statistics. Accessed at: <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/cancer> on 17 July 2019.