



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

**Trodelvy (sacytuzumab gowitekan)
we wskazaniu zgodnym z zapisami programu
lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi
(ICD-10: C50)**

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: WS.435.4.2024.2

Data ukończenia: 25.07.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	3
1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY	4
2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI	5
3 PRZEDMIOT ANALIZY	8
3.1 Informacje podstawowe	8
4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII	9
4.1 Charakterystyka programu lekowego.....	9
4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	9
4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....	12
4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem	13
4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT	13
4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej	15
4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	15
4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej	23
4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	23
4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa.....	24
5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA MEDYCZNEGO	25
5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	25
5.2 Charakterystyka programu lekowego.....	26
5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	26
5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....	26
5.3 Charakterystyka populacji objętej leczeniem	26
5.3.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT – olaparyb	27
5.3.2. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT – talazoparyb	27
5.4 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa	28
5.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT – olaparyb	28
5.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa – olaparyb.....	28
5.4.3. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT – talazoparyb	29
5.4.4. Analiza komunikatów bezpieczeństwa – talazoparyb.....	30
6 DOWODY NAUKOWE	31
6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	31
6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	31
6.3 Opis badań	32
6.4 Podsumowanie materiału dowodowego.....	33
7 DANE Z INNYCH KRAJÓW EUROPEJSKICH	34

8	PIŚMIENNICTWO	35
9	ZAŁĄCZNIKI	37
9.1	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	37
9.2	Strategie wyszukiwania publikacji	43
9.3	Diagram selekcji populacji.....	44

WYKAZ SKRÓTÓW

ADL	codzienne aktywności (ang. <i>activities of daily living</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTCAE	opisowa terminologia służąca do zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECHO	echokardiografia/ ultrasonokardiografia
ECOG	skala sprawności (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiografia
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz jakości życia <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients</i>
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FM	Fundusz Medyczny
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
MR	rezonans magnetyczny
mTNBC	przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
pk.	punkt kontrolny
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
RTG	rentgenografia
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu opierająca się na ocenie wielkości guza pierwotnego (T), obecności przerzutów w węzłach chłonnych (N), obecności przerzutów odległych (M)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „Na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Trodelvy został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 listopada 2022 r. w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). W związku z powyższym 3 sierpnia 2024 r. mija 90 dni do wygaśnięcia decyzji refundacyjnej. Produkt leczniczy Trodelvy został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 25 lutego 2022 r.¹

Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Trodelvy. W pierwszej kolejności dokonano wstępnej oceny przekazanych danych w celu stwierdzenia, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, iż przekazane dane nie są w pełni kompletne i aby dokonać pełnej oceny poproszono o uzupełnienie brakujących informacji. Po otrzymaniu dodatkowych materiałów podjęto się oceny skuteczności dla sacytuzumabu gowitekanu.

Ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego, dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.9.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego IMMU-132-05, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI. Dokonano również porównania z odnalezionymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach europejskich.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa refundacyjna) pozyskano i przeanalizowano dane, dotyczące oceny efektywności alternatywnych opcji leczenia – substancji czynnych: talazoparyb oraz olaparyb, dostępnych również w ramach programu lekowego B.9.FM. Należy podkreślić jednak, iż niemożliwe jest wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji leczenia bez zastosowania randomizacji, w różnych populacjach. Ponadto ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączoną do analizy oraz krótki czas obserwacji, nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych wskaźników efektywności dla opcji alternatywnych, a zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej w niniejszym raporcie technologii z olaparybem oraz talazoparybem jest niezasadne.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie na tej podstawie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelvy_25_2022_BIP.pdf [dostęp: 17.06.2024].

2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 1 dokonano oceny produktu leczniczego Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Należy podkreślić, że dostępne dane są trudne do analizy ze względu na ciągłe włączanie pacjentów do programu lekowego i znacznie zróżnicowane czasy obserwacji. Zauważono również pewne rozbieżności w wypełnianiu poszczególnych pól rejestru, co również może mieć wpływ na jakość analizy, interpretacje danych oraz wyższe ryzyko błędu.

Ogólne wnioski wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego, w zakresie dwóch z trzech wskaźników uzyskali wyniki nie gorsze niż uczestnicy badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Mediany przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z programu lekowego (odpowiednio 11 oraz 5 miesięcy) były zbliżone do tych osiągniętych w badaniu klinicznym (odpowiednio 11,8 oraz 4,8 miesiąca) i oczekiwanych zgodnie z zapisami programu lekowego. Znaczną różnicę odnotowano jednak w zakresie odsetka ogólnych odpowiedzi, który był zdecydowanie mniejszy (14% w programie lekowym vs 31% w badaniu klinicznym). Profil bezpieczeństwa jest zbieżny z wynikami badania klinicznego. Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Z uwagi na zapisy ustawowe podjęto próbę przedstawienia wyników efektywności opcji alternatywnych, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Trodelvy i w zakresie zbieżnych wskaźników efektywności. Analizy dokonano na podstawie danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla substancji czynnych: olaparyb oraz talazoparyb. Po wykluczeniu pacjentów, którzy nie pokrywali się ze wskazaniem dla sacytuzumabu gowitekanu, populacje były bardzo nieliczne w porównaniu do pacjentów leczonych lekiem Trodelvy, w związku z czym próba porównawcza nie jest reprezentatywna (7 pacjentów w przypadku olaparybu oraz 37 w przypadku talazoparybu). Dodatkowo czas obserwacji pacjentów jest stosunkowo krótki. Ze względu na powyższe, niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie wskaźników efektywności takich jak mOS, mPFS czy ORR oraz ocena profilu bezpieczeństwa dla potencjalnych komparatorów. Z tego powodu nie udało się porównać skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii do opcji alternatywnych.

Ocena produktu leczniczego Trodelvy pod kątem wskaźników efektywności

Analizie poddano dane dotyczące 417 pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.9.FM., włączonych w okresie od 3 listopada 2022 r. do 26 czerwca 2024 r. 99,8% pacjentów stanowiły kobiety. U wszystkich pacjentów potwierdzono rozpoznanie ICD-10: C50, potrójnie ujemny, zaawansowany rak piersi. Spośród zakwalifikowanych pacjentów leczenie otrzymało 395 osób – pozostali dopiero co zostali włączeni do programu, jeden pacjent zrezygnował oraz jeden zmarł przed podaniem ocenianej technologii. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 7 dni, a najdłuższy ponad 18 miesięcy. Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako „numer tygodnia 0”. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie oceny wyników w kolejnych punktach kontrolnych. Pacjenci różnili się pod względem liczby punktów kontrolnych. Dodatkowo interwały pomiędzy kolejnymi wizytami u każdego pacjenta były inne. Zakres liczby punktów kontrolnych mieścił się od 1 do nawet 34 wizyt w przypadku pojedynczych pacjentów. Odnotowane okresy pomiędzy kolejnymi wizytami pacjentów wahały się od 7 do 35 dni.

Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.9.FM. i zgodnie z dostępnymi danymi SMPT: wyniki dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi.

Przeżycie całkowite oraz czas wolny od progresji

Wskaźnik dotyczący śmiertelności – przeżycie całkowite (OS), zostało zdefiniowane w programie lekowym jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, a oczekiwana mediana przeżycia wynosiła 11,8 miesiąca. Z kolei przeżycie bez progresji choroby (PFS) to czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i oczekiwana mediana wynosiła 4,8 miesiąca.

W celu oszacowania wartości dla mediany OS i PFS wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Obliczeń dokonano w arkuszu programu Microsoft Excel stosując odpowiednie formuły.

Do obliczenia mediany OS wykorzystano dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ, skąd zaczerpnięto informacje dotyczące daty podania pierwszej dawki leku oraz daty zgonów. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego dla leku Trodelvy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (394) daty zgonów były sprawozdane dla 201 osób (51%). W ponad 150 przypadkach daty te są późniejsze niż daty zakończenia udziału w programie lekowym. Należy jednak wskazać, że otrzymane dane nie dostarczają informacji na temat pacjentów po zakończeniu leczenia za pomocą sacytuzumabu gowitekanu w programie lekowym, w szczególności dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. W związku z tym wnioskowanie w zakresie wpływu na przeżycie po zastosowaniu ocenianej technologii jest obciążone dużą niepewnością.

Z kolei dla PFSu posłużono się danymi z bazy SMPT – do analizy włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dane były dostępne dla co najmniej jednego punktu kontrolnego. Populacja ta liczyła 395 pacjentów. Zdarzenie odnotowano u 242 osób (ok. 61%).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 11 miesięcy natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji ok. 5 miesięcy. Porównując te wyniki do oczekiwanych wartości tj. odpowiednio 11,8 oraz 4,8, można zauważyć, że uzyskane wyniki nie są gorsze od wyników osiągniętych w badaniu klinicznym. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych różnic między grupami. Zestawiono ze sobą również krzywe prawdopodobieństwa przeżycia oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji z badania klinicznego oraz z programu lekowego i przebiegały one do siebie równolegle, nie wykazując znacznych różnic.

Należy zaznaczyć, że różnica w wielkości populacji wynika z faktu, że dane pomiędzy bazami nie zawsze pokrywają się ze sobą. Co więcej, w przypadku bazy SMPT, zauważono niespójności w informacjach zawartych w poszczególnych polach rejestru, co również utrudniało analizę danych dla wyłonionej populacji i przyporządkowanie do odpowiedniej podgrupy. W związku z powyższym analiza danych była skomplikowana oraz generowała wyższe ryzyko błędu.

Uzyskane wyniki z zakresu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji porównano z wynikami otrzymanymi w analizach danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach europejskich. Prezentowały się one nie gorzej niż te uzyskane w populacji polskiej.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) określono jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), a oczekiwany poziom ORR wskazany w opisie programu lekowego wynosił 31%.

W przypadku populacji z programu lekowego włączonej do analizy jedynie u ok. 14% pacjentów odnotowano CR lub PR w dowolnym momencie leczenia. Na podstawie danych pacjentów, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie wyznaczono czas trwania tej odpowiedzi (DOR). Mediana DOR wyniosła 3,1 miesiąca (Q1– Q3: 1,9 – 5,1). W trakcie leczenia sacytuzumabem gowitekanu odsetek pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby był wysoki i wynosił 71,9% (284 pacjentów z 395 wszystkich leczonych).

W badaniu rejestracyjnym odnotowano lepsze wyniki: wyższy odsetek odpowiedzi (31%) z dłuższym czasem trwania odpowiedzi (6,3 miesiąca).

Przyczyny rozbieżności w uzyskanych wynikach mogą być związane m.in. ze sposobem raportowania oraz wyborem różnych metod obrazowania dla poszczególnych pacjentów, jednak weryfikacja tych założeń wymagałaby bardziej szczegółowych i czasochłonnych analiz.

Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z opisem programu lekowego B.9.FM u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu należy wykonywać następujące badania: morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny, aktywność ALAT, aktywności AspAT, stężenie bilirubiny. Badania powinny wykonywać się przed każdym podaniem leczenia. Odstąpiono od pełnej analizy wyników laboratoryjnych ze względu na brak odpowiednich adnotacji lekarskich odnośnie prawdziwości otrzymanych wartości.

Ocena bezpieczeństwa opierała się na analizie występowania u pacjentów toksyczności leczenia, kwalifikacji pacjenta do kontynuacji leczenia, określenia ciężkości zdarzeń niepożądanych oraz wyników morfologii krwi. Dane dotyczące ciężkości zdarzeń niepożądanych z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 370 pacjentów.

U 110 z 370 pacjentów (29,7%) włączonych do analizy odnotowano toksyczność leczenia w trakcie trwania obserwacji. Wśród tych pacjentów, toksyczność prowadzącą do dyskontynuacji leczenia zaobserwowano u ok. 21%. Toksyczność stopnia ≥ 3 wg CTCAE pojawiła się u ok. 11% chorych.

Zgodnie z pozyskanymi z bazy SMPT danymi, najczęstszymi obserwowanymi zaburzeniami w wynikach morfologii krwi były: niedokrwistość (anemia) oraz neutropenia, obserwowane u odpowiednio 10,5% oraz 6,2% pacjentów. Ponadto, u pacjentów odnotowano również przypadki m.in. leukopenii (1,9%), leukocytozy (1,9%) czy małopłytkowości (1,6%).

Ogólny profil bezpieczeństwa zaobserwowany u pacjentów z programu lekowego pokrywa się z zaobserwowanym podczas przeprowadzania badania klinicznego, gdzie jako najczęstsze hematologiczne zdarzenia odnotowano neutropenię, anemię oraz leukopenię.

Odniesienie do wyników efektywności alternatywnych opcji leczenia (olaparyb oraz talazoparyb)

Ze względu na niewielką populację pacjentów (7 w przypadku olaparybu oraz 37 w przypadku talazoparybu) włączoną do analizy oraz krótki czas obserwacji, nie jest możliwe wiarygodne zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej w niniejszym raporcie technologii z olaparybem oraz talazoparybem.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji na stronie clinicaltrials.gov o trwających/zakończonych badaniach klinicznych z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, odnaleziono 21 badań, z czego 4 były zakończone, w tym badanie rejestracyjne dla leku Trodelvy. W przypadku pozostałych badań populacje nie pokrywały się z kryteriami włączenia do programu lekowego. Większość ma na celu ocenę zastosowania Trodelvy w szerszej populacji tj. np. dla wcześniejszej linii leczenia lub w innych jednostkach chorobowych, jak również badana jest skuteczność w terapiach skojarzonych. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Trodelvy we wskazaniu: w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 142 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na etapie czytania pełnych tekstów odrzucono 18 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 3 pozycje oraz jedną erratę opisujące najbardziej aktualne wyniki dla badania rejestracyjnego, które zostały opublikowane po zakończeniu prac nad tworzeniem wykazu TLI.

Według końcowych analiz, zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu (SG) poprawiło medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS; 4,8 v 1,7 miesiąca; współczynnik ryzyka (HR)= 0,41 [95% CI, 0,33 – 0,52]) i medianę przeżycia całkowitego (OS; 11,8 v 6,9 miesiąca; HR= 0,51 [95% CI: 0,42 – 0,63]) w porównaniu z chemioterapią. Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych został utrzymany na poziomie 31%. Profil bezpieczeństwa pokrywał się z wcześniejszymi analizami i został oceniony jako możliwy do opanowania.

Dodatkowo, w trakcie wykonywania przeglądu, zidentyfikowano 3 publikacje traktujące o ocenie efektywności leczenia sacytuzumabem gowitekanu dokonanej na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w wybranych krajach europejskich. Uzyskane wyniki zestawiono i porównano z wynikami otrzymanymi w warunkach polskich. Mediany OS (w miesiącach) dla Wielkiej Brytanii, Niemiec oraz Francji wyniosły odpowiednio 8,7; 13,1 oraz 8,6. Z kolei dla PFS odpowiednio 5,2; 5,0 oraz 3,9. W przypadku Polski uzyskano 11 miesięcy dla mediany OS oraz 5 miesięcy dla mediany PFS.

3 PRZEDMIOT ANALIZY

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Trodelvy

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Trodelvy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 50 ml proszku GTIN 05391507146816
Substancja czynna	Sacytuzumab gowitekanu
Wskazanie rejestracyjne	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i> , mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. ICD-10: C50 - Nowotwór złośliwy piersi (sutka)
Wskazanie refundacyjne	Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50), zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia Programu Lekowego B.9.FM. tj. w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). ICD-10: C50
Dawkowanie	Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożyłnej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Mechanizm działania	Sacytuzumab gowitekanu wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoisomerasą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoisomerasą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórek.
Grupa ATC	L Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L01 Cytostatyki L01FX Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami L01FX17 Sacytuzumab gowitekanu
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 22 listopada 2021 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/21/1592/001
Data objęcia refundacją w Polsce	1 listopada 2022 r.
Podmiot odpowiedzialny	Gilead Sciences Ireland UC

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Trodelvy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf, Rejestru Produktów Leczniczych URPL <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 17.05.2024].

Produkt leczniczy Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) od dnia 1 listopada 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.9.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2024.0.930 t.j.), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.9.FM. sacytuzumab gowitekanu wskazany jest do stosowania w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego). Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia do wspomnianego programu.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) z wykorzystaniem sacytuzumabu gowitekanu

Treść programu lekowego (wersja z 2022 r.)	Treść programu lekowego (aktualna)
Kryteria włączenia*	
1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1; 8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi; 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) <i>udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu;</i> 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;

<p>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;</p> <p>11) nieobecność istotnych <i>schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi;</i></p> <p>12) <i>brak przeciwwskazań do zastosowania leku;</i></p> <p>13) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz <i>nieobecność istotnych klinicznie objawów +neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</i></p> <p>14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>15) w przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów <i>złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję.</i></p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>12) nieobecność istotnych <i>klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</i></p> <p>13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów <i>kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</i></p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Kryteria wyłączenia	
<p>1) progresja choroby nowotworowej;</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE;</p> <p>4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według aktualnych kryteriów CTC-AE);</p> <p>5) obniżenie sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,</p> <p>b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi;</p> <p>6) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.</p>	<p>1) progresja choroby <i>oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;</i></p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) wystąpienie toksyczności <i>wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</i></p> <p>4) obniżenie sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,</p> <p>b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi;</p> <p>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;</p> <p>8) <i>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.</i></p>

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

* wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 17.05.2024] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 09.07.2024].

4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Tabela 3. Monitorowanie leczenia w programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) z wykorzystaniem sacytuzumabu gowitekanu

Treść programu lekowego (wersja z 2022 r.)	Treść programu lekowego (aktualna)*
<ul style="list-style-type: none"> • badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność AIAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanu, • badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ul style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia – w przypadku sacytuzumabem gowitekanem; <p>W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Wskaźniki oceniające efektywność terapii ocenianą technologią obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz wskaźnik obiektywnych odpowiedzi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania laboratoryjne <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność AIAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanu, • <i>badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu oraz olaparybu:</i> <ul style="list-style-type: none"> a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; • badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ul style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż co 9 tygodni oraz w ostatnim dniu 20 tygodnia leczenia (+/- 7 dni) – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem, <p>W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Wskaźniki oceniające efektywność terapii ocenianą technologią obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz wskaźnik obiektywnych odpowiedzi.</p>

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

*wybrano fragmenty odnoszące się do ocenianej technologii

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 17.05.2024] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 09.07.2024].

Uwagi Analityków:

W ocenie Analityków różne metody obrazowania zastosowane do oceny odpowiedzi na leczenie mogą mieć wpływ na wyniki w zakresie wskaźników takich jak PFS, DOR oraz ORR. Od jakości diagnostyki zależy wykrycie efektu i utrzymania remisji.

4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT dla leczenia sacytuzumabem gowitekanu w ramach programu lekowego B.9.FM. włączono 417 pacjentów, w okresie od 3 listopada 2022 roku do 26 czerwca 2024 roku. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Trodelvy w ramach programu lekowego. Spośród zakwalifikowanych pacjentów leczenie otrzymało 395 osób – pozostali dopiero co zostali włączeni do programu, jeden pacjent zrezygnował oraz jeden zmarł przed podaniem ocenianej technologii. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 7 dni, a najdłuższy ponad 18 miesięcy.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do programu lekowego B.9.FM.

Cecha	
Liczba pacjentów włączonych do programu	417
• Kobiety, n (%)	416 (99,8)
• Mężczyźni, n (%)	1 (0,2)
Wiek, mediana (min; max)	57 (28; 87)
Wyjściowy stopień zaawansowania choroby, TNM, n (%)	425 [^]
• I-II	55 (12,9)
• III	54 (12,7)
• IV	297 (69,9)
• X	19 (4,5)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	
• 0	122 (29,3)
• 1	295 (70,7)
Linia leczenia sacytuzumabem gowitekanu	
• 2	217 (52,0)
• 3	165 (39,6)
• Nie określono	35 (8,4)
Status pacjenta, n (%)	
• Rozpoczęty	19 (4,6)
• W toku	126 (30,2)
• Zakończony	272 (65,2)
Metoda obrazowania, n (%)	
• Tomografia komputerowa	396 (84)
• Inna*	21 (16)

*Inne metody obejmowały: USG, scyntyografię, rezonans magnetyczny, PET oraz RTG.

[^]Ocen było 425 - w niektórych przypadkach nowotwór był w obu piersiach, co skutkowało dwoma ocenami.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z bazy SMPT.

Dodatkowo 11 pacjentek było wcześniej leczonych w ramach innego źródła finansowania.

Dane zbierane w bazie SMPT nie obejmują informacji dotyczących poprzednich linii leczenia, nie wiemy zatem jakie substancje były wcześniej stosowane u pacjentów.

Rozbieżności pomiędzy danymi z SMPT, a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

Wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni do programu byli w wieku powyżej 18 r.ż., mieli histologicznie potwierdzonego potrójnie ujemnego raka piersi, co jest zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego. Również stan sprawności pokrywał się z kryteriami przystąpienia do leczenia.

Prawie 70% miało IV stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM, niecałe 13% III stopień i podobny odsetek miał raka stopnia I i II. Zgodnie z zapisami programu lekowego, kwalifikowane są osoby, które mają III

bądź IV stopień zaawansowania, zatem pacjenci z niższą oceną lub brakiem oceny nie powinni zostać włączeni do programu.

Dla ponad 90% pacjentów leczenie sacytuzumabem gowitekanu stanowi 2 lub 3 linię leczenia. Dla reszty nie określono linii leczenia. Dla zdecydowanej większości jest ona zgodna ze wskazaniem refundacyjnym dla leku Trodelvy.

Porównanie do populacji badania rejestracyjnego (IMMU-132-05)

Charakterystyka demograficzna oraz charakterystyka w badaniu rejestracyjnym w punkcie początkowym ogólnej populacji (n=529) była następująca: mediana wieku 54 lata (zakres: od 27 do 82 lat) oraz 81% w wieku < 65 lat; 99,6% stanowiły kobiety; mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wynosiła 4; 69% pacjentów otrzymało wcześniej od 2 do 3 schematów chemioterapii; 31% otrzymało wcześniej > 3 linie chemioterapii; 42% pacjentów miało przerzuty do wątroby; 12% miało przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie; u 8% potwierdzono mutację BRCA1/BRCA2, status BRCA był znany dla 339 pacjentów.

W programie lekowym mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do leczenia wyniosła 57 lat (zakres: od 28 do 87 lat) a pacjenci w wieku <65 lat stanowili 66%; 99,8% stanowiły kobiety. W bazie SMPT nie ma informacji odnośnie statusu BRCA, jak również rodzaju wcześniejszego leczenia. W zakresie obecności przerzutów dostępne są jedynie szczytkowe informacje: obecne/brak. Jedynie dla pojedynczych pacjentów została opisana lokalizacja przerzutów.

W momencie włączenia do badania klinicznego u wszystkich pacjentów stan sprawności w skali ECOG był równy 0 (43%) lub 1 (57%). W przypadku pacjentów z programu lekowego stan ten odpowiadał 30% i 70% pacjentów.

Wcześniejsze terapie u pacjentów z badania rejestracyjnego obejmowały między innymi pochodne platyny, gemcytabinę, kapecytabinę i erybulinę.. W bazie SMPT nie były zbierane informacje odnośnie rodzaju wcześniejszych linii leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie informacji dotyczących populacji z badania rejestracyjnego oraz pacjentów z programu lekowego.

Tabela 5. Porównanie populacji z badania rejestracyjnego i pacjentów z programu lekowego

	Badanie rejestracyjne IMMU-132-05 (N=529)	Baza SMPT (N=417)
Mediana wieku (min-max)	54 (27– 82)	57 (28 – 87)
Wiek <65 lat (%)	81	66
Odsetek kobiet (%)	99,6	99,8
Mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych	4	bd
Liczba wcześniejszych chemioterapii (%)		
• 2–3	69	bd
• >3	31	bd
Przerzuty do (%)		
• wątroby	42	bd
• mózgu	12	bd
stan sprawności w skali ECOG (%)		
• 0	43	30
• 1	57	70

bd– brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z bazy SMPT oraz ChPL Trodelvy.

Podsumowanie

Odnosząc się do zapisów programu lekowego oraz charakterystyki pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, można zauważyć, że nie wszyscy pacjenci spełniają kryteria włączenia i lek Trodelvy nie został zastosowany zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym. Wątpliwości może budzić informacja o pacjentach ze stopniem zaawansowania nowotworu określonym jako I lub II wg klasyfikacji TNM, którzy mimo to otrzymali leczenie. Dodatkowo nie ma jasności co do linii leczenia sacytuzumabem gowitekanu – brak informacji na temat zastosowania wcześniejszych linii systemowego leczenia paliatywnego .

Z kolei jeśli porównamy charakterystykę populacji z badania klinicznego z populacją z programu lekowego, można zauważyć, że pacjenci z badania IMMU-132-05 byli młodszy oraz większy odsetek pacjentów miał lepszy stan

sprawności. Niestety nie ma możliwości porównania historii leczenia oraz liczby i umiejscowienia przerzutów ze względu na brak wystarczających danych w bazie SMPT.

4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej

4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi SMPT do programu lekowego zakwalifikowano 417 osób. Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako „numer tygodnia 0”. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie leku Trodelvy w ramach programu lekowego B.9.FM. miały miejsce w listopadzie 2022 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (na dzień 01.07.2024 r.) otrzymał leczenie 26 czerwca 2024 roku.

Pacjenci różnili się pod względem liczby punktów kontrolnych. Dodatkowo interwały pomiędzy kolejnymi wizytami u każdego pacjenta były inne. Zakres liczby punktów kontrolnych mieścił się od 1 do nawet 34 wizyt w przypadku pojedynczych pacjentów. Odnotowane okresy pomiędzy kolejnymi wizytami pacjentów wahały się od 7 do 35 dni.

Biorąc pod uwagę ciągłe włączenia pacjentów do programu i odmienne czasy obserwacji dla każdego pacjenta można stwierdzić, że informacje dla całej populacji są niepełne i ich interpretowanie jest obarczone błędem. Co więcej zdarzają się niespójności w informacjach zawartych w poszczególnych polach rejestru, co również utrudniało analizę włączonej populacji i przyporządkowanie do odpowiedniej podgrupy.

Wyniki oceny efektywności terapii na podstawie danych SMPT

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.9.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźniki efektywności, jakie zostały opisane w ww. programie, obejmowały śmiertelność (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR). Oczekiwana wartość dla mediany OS wynosiła 11,8 miesiąca, dla mediany PFS – 4,8 miesiąca, a oczekiwany odsetek dla ORR – 31%.

Przeżycie całkowite (OS)

Wskaźnik dotyczący śmiertelności – przeżycie całkowite, opisano w programie lekowym jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Medianę OS obliczono za pomocą analizy Kaplana-Maiera. W tym celu wykorzystano arkusz programu Microsoft Excel i zastosowano odpowiednie formuły.

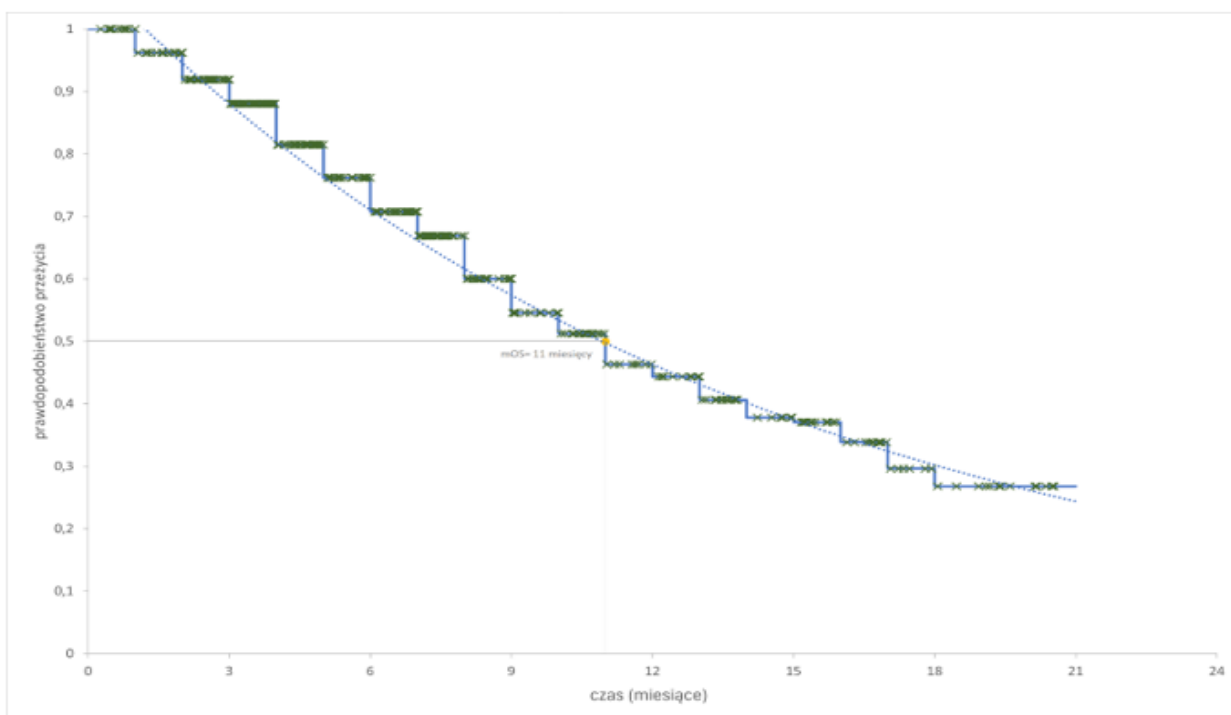
Do obliczenia mediany OS wykorzystano dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ, skąd zaczerpnięto informacje dotyczące daty podania pierwszej dawki leku oraz daty zgonów. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego dla leku Trodelvy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (394) daty zgonów były sprawozdane dla 201 osób (51%). W ponad 150 przypadków daty te są późniejsze niż daty zakończenia udziału w programie lekowym. Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia, cenzorowano. Należy jednak wskazać, że otrzymane dane nie dostarczają informacji na temat pacjentów po zakończeniu leczenia za pomocą sacytuzumabu gowitekanu w programie lekowym, w szczególności dotyczących ewentualnego, dalszego leczenia innymi substancjami. W związku z tym wnioskowanie w zakresie wpływu na przeżycie po zastosowaniu ocenianej technologii jest obarczone dużą niepewnością.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 11 miesięcy. Spośród pacjentów, którzy zmarli, najkrótszy czas od momentu pierwszego podania leku do zgonu wynosił 8 dni natomiast najdłuższy prawie 18 miesięcy.

Tabela 6. Przeżycie całkowite (OS)

Wielkość populacji	N= 394
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	201 (51)
Pacjenci bez zdarzenia (cenzorowani), n (%)	193 (49)
Mediana OS, (miesiące)	11

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

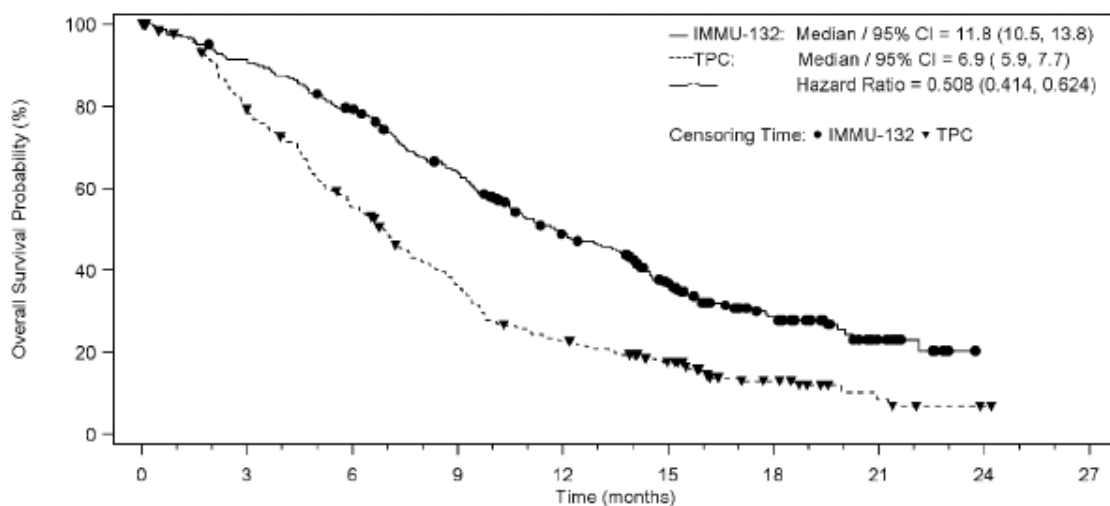


czas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
nr at risk	394	394	379	361	334	292	252	222	194	154	131	115	93	84	71	54	46	32	21	14	11	6

Rysunek 1. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono krzywe dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu rejestracyjnym dla leku Trodelvy.



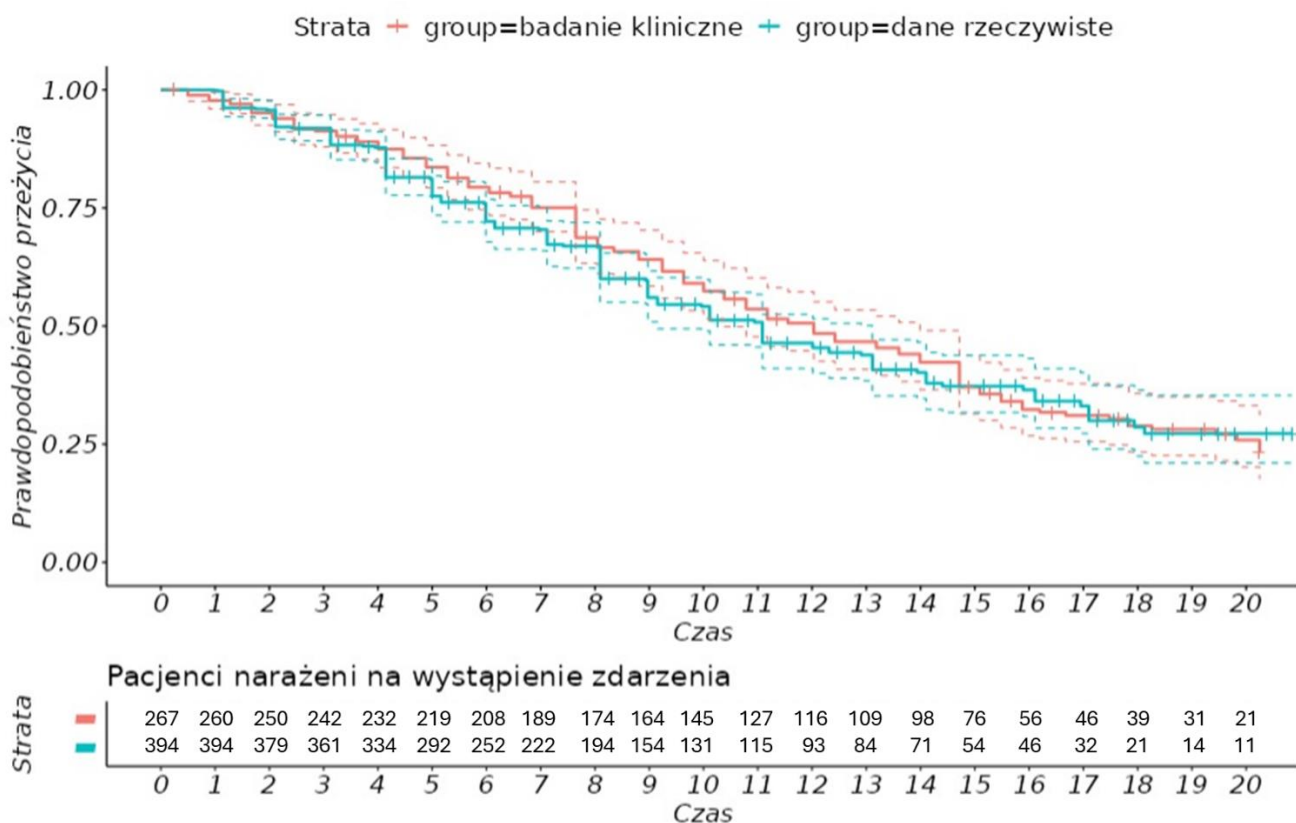
No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
IMMU-132	267	260	250	242	232	219	208	189	174	164	145	127	116	109	98	76	56	46	39	31	21	13	8	1	0	0
TPC	262	239	222	192	174	150	132	113	97	84	64	58	52	46	42	34	24	17	14	9	6	5	3	2	1	0

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera z badania klinicznego dla OS (populacja ITT)

Źródło: EPAR Trodelvy, s. 84.

W celu porównania krzywej przeżycia otrzymanej w badaniu rejestracyjnym oraz na podstawie danych z programu lekowego, nałożono je na siebie. Można zauważyć, że linie te przebiegają równolegle.

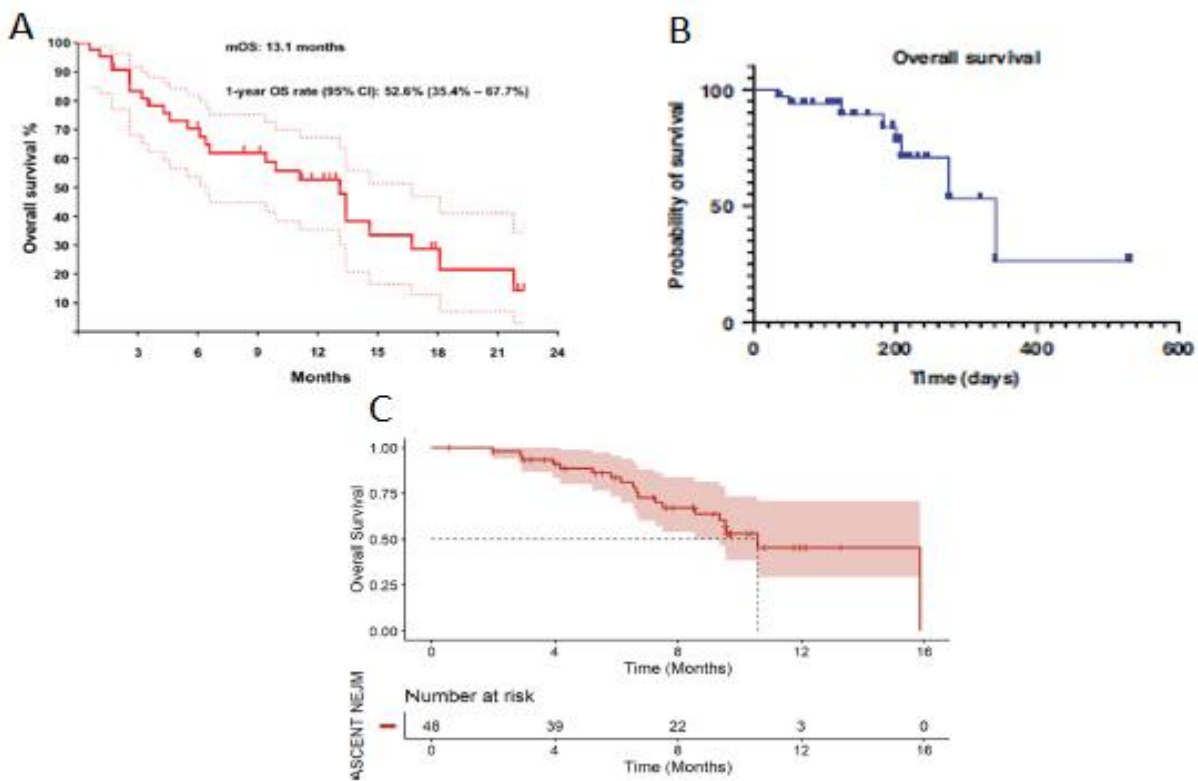


Rysunek 3. Zestawienie krzywych przeżycia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Trodelvy, s. 84 oraz danych z bazy SMPT.

Mediana OS w badaniu klinicznym wyniosła 11,8 miesiąca, natomiast w programie lekowym była krótsza i wyniosła ok. 11 miesięcy. Uzyskane wyniki w programie lekowym są porównywalne do tych uzyskanych w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej technologii. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zestawiono również krzywe prawdopodobieństwa przeżycia z odnalezionych publikacji oceniających efektywność sacytuzumabu gowitekanu na podstawie danych rzeczywistych w innych krajach europejskich, tj. Niemiec, Wielkiej Brytanii i Francji. Uzyskano następujące wyniki dla mediany przeżycia, odpowiednio, 13,1 miesiąca, 8,7 miesiąca oraz 8,6 miesiąca.



Rysunek 4. Zestawienie krzywych prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego po zastosowaniu sacytuzumabu gowitekanudla Niemiec (A), Wielkiej Brytanii (B) oraz Francji (C)

Źródło: Reinisch 2023, Daire 2024, De Moura 2024.

Ekstrapolacja funkcji przeżycia

Założenia ogólne:

Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykresy źródłowe, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące rzeczywiste dane (*arm 0*) oraz dane z badania klinicznego (*arm 1*) dotyczące przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w danych źródłowych; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.

Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) z głównego badania rejestracyjnego leku Trodelvy oraz danych pozyskanych z bazy SMPT.
- W analizie, na etapie rekonstrukcji, został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji stosowanej w warunkach polskich (*arm 0*) i w warunkach badania klinicznego (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-

Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (ang. *restricted mean survival time, RMST*).

Etapy procesu:

Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6²*. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont odcięcia danych rzeczywistych została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE³*. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład gamma, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikiego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Wyniki procesu analitycznego:

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla danych rzeczywistych (arm 0) wraz z przedziałem ufności;
- oszacowana wartość RMST dla danych z badania klinicznego (arm 1) wraz z przedziałem ufności.

Tabela 7. Wartości RMST w horyzoncie dożywotnim (tau=28,1) przy zastosowaniu rozkładu gamma

	Rozkład gamma		
	tau = 28,1	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	12,85	11,79	13,90
RMST arm1 [msc]	13,51	12,46	14,53

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Tabela 8. Oszacowany efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu gamma

Wariant	Horyzont dożywotni	
	Dane rzeczywiste [LY]	Badanie kliniczne [LY]
Minimalny (5%CI)	0,98	1,04
Oczekiwany	1,07	1,13
Maksymalny (95%CI)	1,16	1,21

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przedziały ufności oszacowanych efektów zdrowotnych w warunkach rzeczywistych oraz w badaniu klinicznym, które zostały wyrażone jako LY (ang. *life years*) nachodzą na siebie. Świadczy to o tym, że różnica między otrzymanymi wynikami nie jest istotna statystycznie.

Czas wolny od progresji (PFS)

Zgodnie z zapisami programu lekowego PFS został zdefiniowany jako „czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny”, w zależności od tego co nastąpi wcześniej, a wskazana oczekiwana mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca. Medianę PFS wyznaczono za pomocą metody Kaplana-Maiera. W tym celu wykorzystano arkusz programu Microsoft Excel.

Do obliczenia mediany czasu wolnego od progresji populację ograniczono do pacjentów, dla których dane dostępne były dla co najmniej jednego punktu kontrolnego (395). Spośród wskazanej populacji 44 osoby zmarły

² A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023]

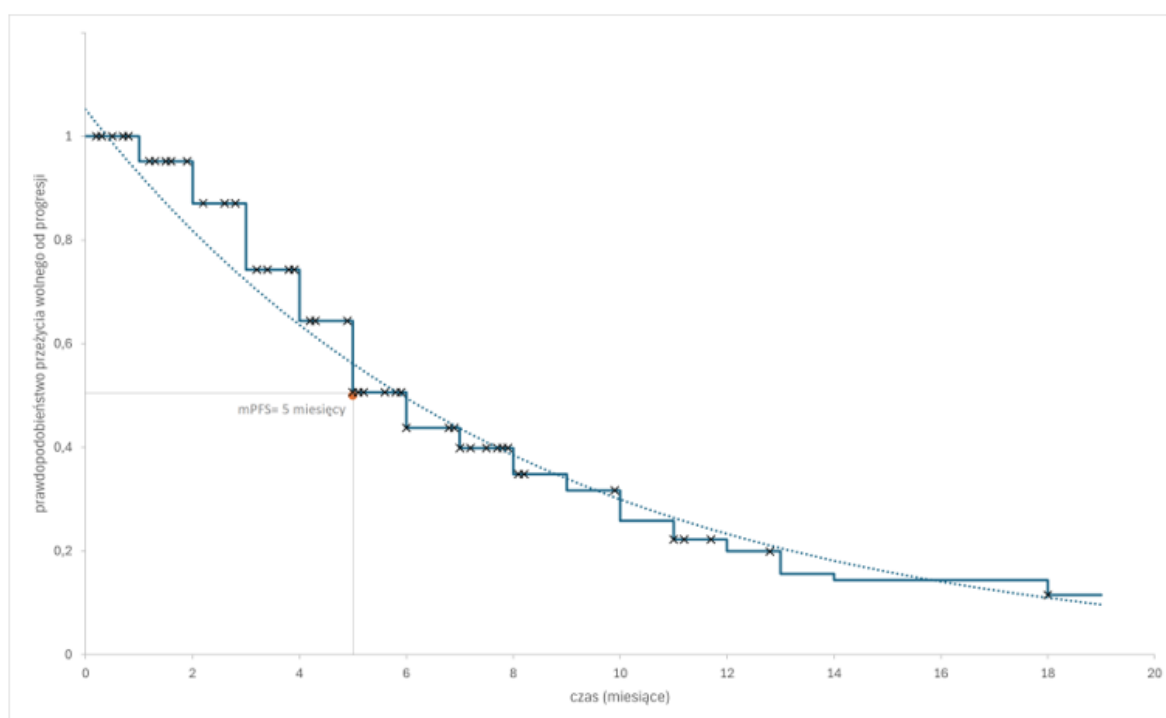
³ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14

a 198 osób przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Pacjenci bez udokumentowanego zgonu lub progresji byli cenzorowani w dniu, w którym odnotowano ostatnią wizytę kontrolną. Mediana PFS wyniosła ok. 5 miesięcy w porównaniu do 4,8 miesiąca osiągniętych w ostatecznych wynikach dla badania ASCENT. Uzyskana mediana dla przeżycia wolnego od progresji w programie lekowym jest nie gorsza niż wynik uzyskany w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej technologii. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 9. Czas wolny od progresji (PFS)

Wielkość populacji	N= 395
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	242 (61,3)
• Zgon	44 (11,1)
• Progresja	198 (50,2)
Pacjenci bez zdarzenia (cenzorowani), n (%)	153 (38,7)
mPFS, (miesiące)	5

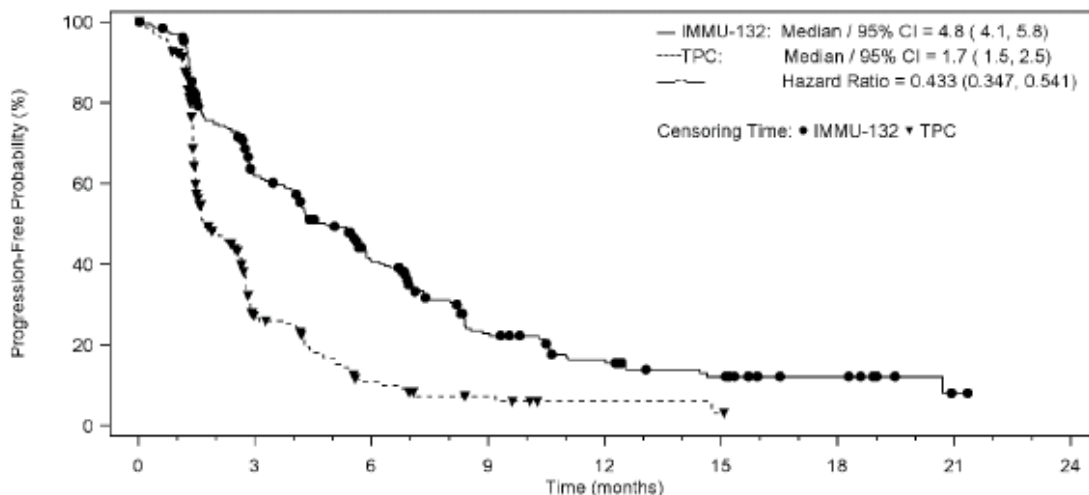
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Czas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Nr at risk	395	365	312	248	192	140	112	87	67	54	36	29	23	13	9	6	6	5	2

Rysunek 5. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



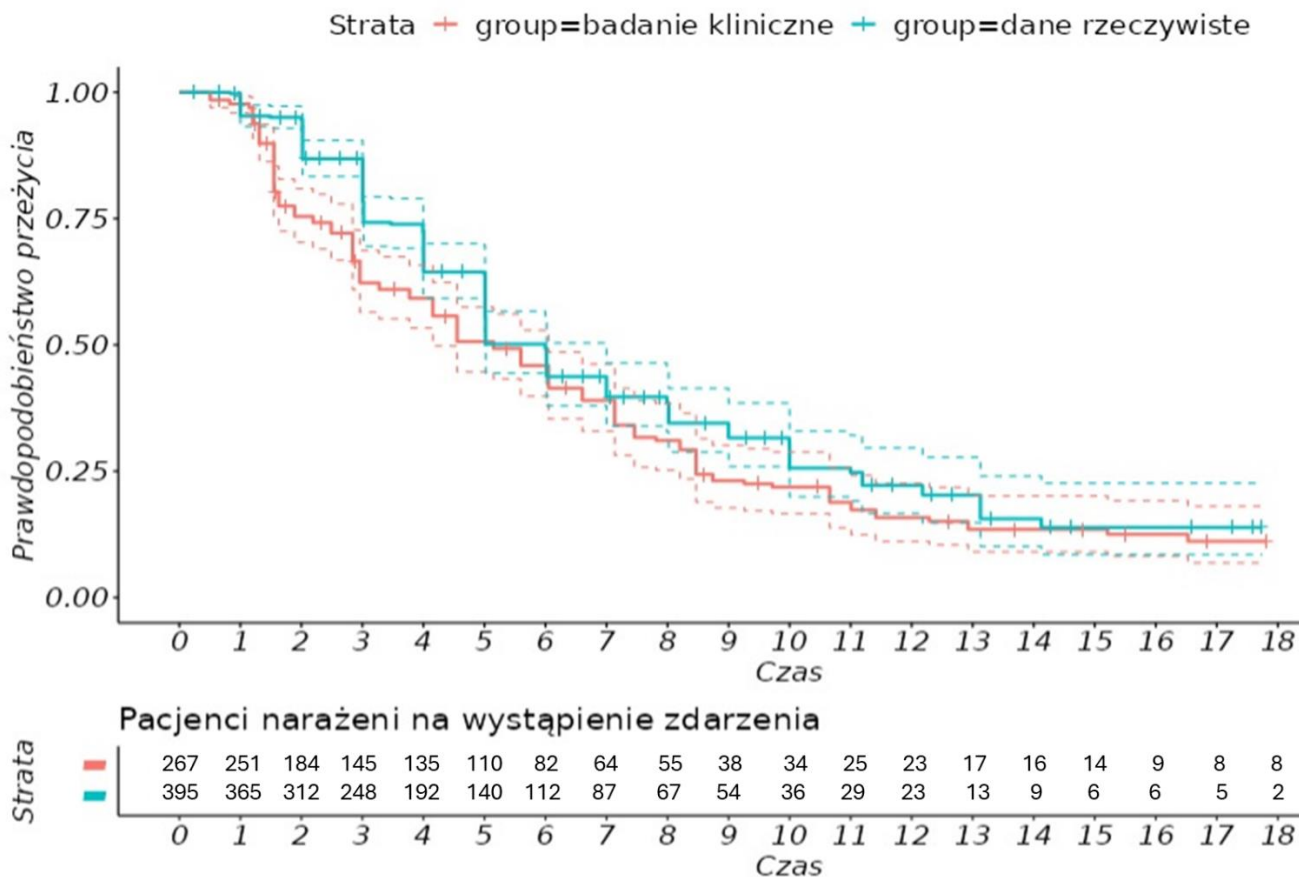
No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
IMMU-132	267	251	184	145	135	110	82	64	55	38	34	25	23	17	16	14	9	8	8	5	3	1	0
TPC	262	199	87	41	37	23	13	9	7	6	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Rysunek 6. Wykresy Kaplana-Maiera z badania klinicznego dla PFS (populacja ITT)

Źródło: EPAR Trodelvy, s.82.

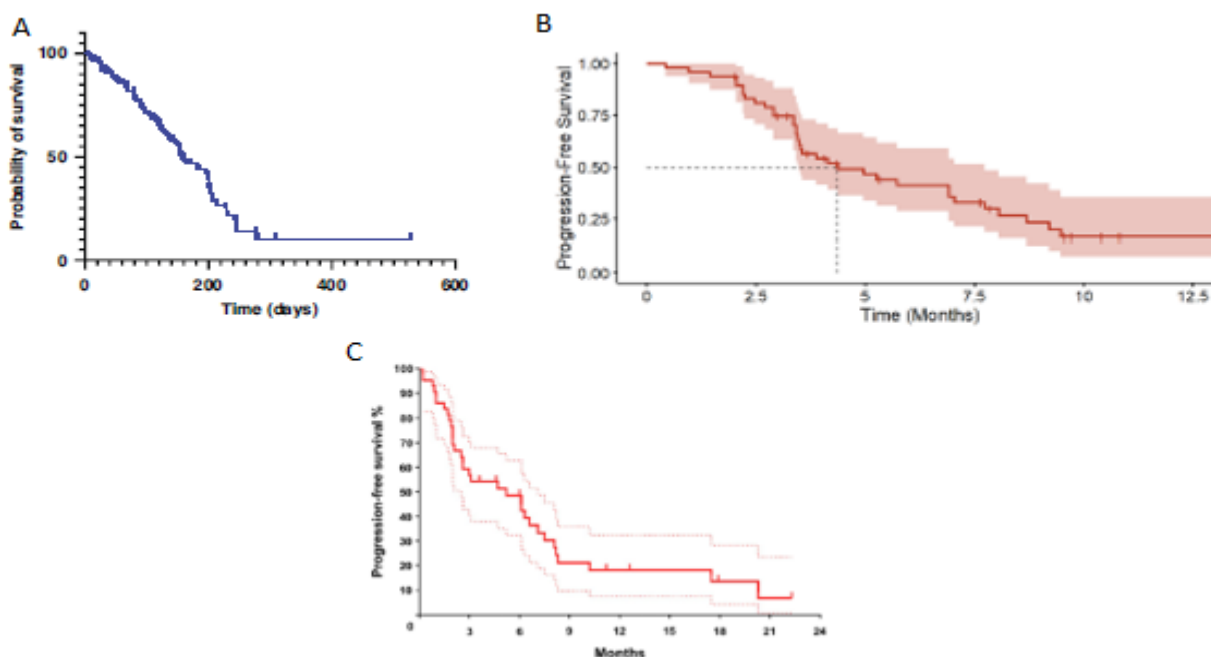
Po nałożeniu na siebie obu krzywych, można zauważyć, że ich przebieg jest podobny oraz przecinają się ze sobą w kilku miejscach, a mediana PFS wypada w podobnym punkcie wykresu. Nie przeprowadzono jednak analiz, które dowodziłyby istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema populacjami.



Rysunek 7. Zestawienie krzywych prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji z badania klinicznego oraz z programu lekowego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Trodelvy, s. 82 oraz danych z bazy SMPT.

Zestawiono również krzywe dla PFS z innych krajów, w których dokonano oceny efektywności leku Trodelvy. Należy jednak pamiętać, że populacje te się różniły, były dużo mniejsze od populacji polskiej. Czas obserwacji także był odmienny pomiędzy wszystkimi krajami.



Rysunek 8. Zestawienie krzywych prawdopodobieństwa dla PFS dla Wielkiej Brytanii (A), Francji (B) oraz Niemiec (C)

Źródło: Daire 2024, De Moura 2024, Reinisch 2023.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi określa odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie sacytuzumabem gowitekanu w stosunku do wszystkich pacjentów włączonych do leczenia w programie lekowym B.9.FM. Na podstawie danych z SMPT 56 pacjentów miało częściową odpowiedź, w tym u 1 pacjenta odnotowano w trakcie leczenia również całkowitą odpowiedź. Obliczony wskaźnik ORR wyniósł 14,2%.

W trakcie leczenia sacytuzumabem gowitekanu odsetek pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby był wysoki i wynosił 71,9% (284 pacjentów z 395 wszystkich leczonych).

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Na podstawie danych pacjentów, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie wyznaczono czas trwania tej odpowiedzi. Mediana DOR wyniosła 3,1 miesiąca (Q1-Q3: 1,9 – 5,1).

W badaniu rejestracyjnym odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi (31%) z dłuższym czasem trwania odpowiedzi (6,3 miesiąca).

Uwagi Analityków:

Gorsze wyniki dla ORR oraz DOR w porównaniu do badania klinicznego mogą wynikać z błędów raportowania, jednak potwierdzenie tej zależności wymagałoby dokładniejszych, czasochłonnych analiz. Należy jednak mieć na uwadze, że w wyniku tym też zawarty jest czas potrzebny na wykrycie progresji i jest on uzależniony od jakości monitorowania użytych technik diagnostycznych.

4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy SMPT, do leczenia sacytuzumabem gowitekanu w ramach programu lekowego B.9.FM. włączono 417 pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa opierała się na analizie występowania u pacjentów toksyczności leczenia, kwalifikacji pacjenta do kontynuacji leczenia, określenia ciężkości zdarzeń niepożądanych oraz wyników morfologii krwi. Stopnie w skali CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) raportowane w bazie SMPT odnoszą się do ciężkości zdarzenia niepożądanego (ang. *adverse event*, AE). W tabeli poniżej przedstawiono opisy kliniczne charakteryzujące każdy stopień wg CTCAE. Dane dotyczące ciężkości zdarzeń niepożądanych z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne dla 370 pacjentów.

Tabela 10. Skala CTCAE

Stopień	Opis
1	Łagodne; bezobjawowe lub łagodne objawy; tylko obserwacje kliniczne lub diagnostyczne; interwencja niewskazana.
2	Umiarkowany; wskazana minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna interwencja; ograniczenie instrumentalnych codziennych aktywności (ang. <i>activities of daily living</i> , ADL) zależnych od wieku*.
3	Ciężkie lub istotne z medycznego punktu widzenia, ale niezagrażające bezpośrednio życiu; wskazana hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; niepełnosprawność; ograniczenie samodzielnych ADL**.
4	Konsekwencje zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja.
5	Zgon związany z AE.

* Instrumentalne ADL odnoszą się do przygotowywania posiłków, robienia zakupów spożywczych lub ubrań, korzystania z telefonu, zarządzania pieniędzmi itp.

** Samodzielne ADL odnoszą się do zdolności do samodzielnej: kąpieli, ubierania się i rozbierania, odżywiania się, korzystania z toalety, przyjmowania leków i nie bycia „przykutym do łóżka”.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [dostęp: 11.07.2024].

U 110 z 370 pacjentów (29,7%) włączonych do analizy odnotowano toksyczność leczenia w trakcie trwania obserwacji. Wśród tych pacjentów, toksyczność prowadzącą do dyskontynuacji leczenia zaobserwowano u ok. 21%. Toksyczność stopnia ≥ 3 wg CTCAE pojawiła się u ok. 11% chorych.

Zmniejszenie stopnia ciężkości zaobserwowanych AE kiedykolwiek w trakcie obserwacji odnotowano u 93 z 370 pacjentów (25,1%). U 58 z 93 pacjentów (62,4%) zmniejszenie stopnia ciężkości utrzymywało się do końca obserwacji.

Tabela 11. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Trodelvy (data odcięcia: 01.07.2024)

	sacytuzumab gowitekanu N=370
Liczba pacjentów, u których odnotowano toksyczność leczenia, n (%)	110 (29,7)
Liczba pacjentów, u których odnotowano toksyczność prowadzącą do dyskontynuacji leczenia, n (%)	23 (6,2)
Maksymalna zaobserwowana toksyczność wg CTCAE w trakcie trwania leczenia, n (%)	
• 0	187 (50,5)
• 1	91 (24,6)
• 2	50 (13,5)
• 3	28 (7,6)
• 4	14 (3,8)

CTCAE - ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy SMPT, najczęstszymi obserwowanymi zaburzeniami w wynikach morfologii krwi były: niedokrwistość (anemia) oraz neutropenia, obserwowane u odpowiednio 10,5% oraz 6,2% pacjentów. Ponadto, u pacjentów odnotowano również przypadki m.in. leukopenii (1,9%), leukocytozy (1,9%) czy małopłytkowości (1,6%).

Powyższe wyniki dotyczące zaburzeń w wynikach morfologii krwi należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że przeprowadzona analiza nie koncentrowała się na wynikach badań laboratoryjnych pacjentów a jedynie opisach wprowadzonych przez lekarzy. Do zestawienia włączono jedynie te opisy, które jednoznacznie wskazywały na wystąpienie u pacjenta wymienionych wyżej zaburzeń.

Porównanie do wyników badań klinicznych

Zarówno w badaniu klinicznym ASCENT, jak i programie lekowym B.9.FM. w wyniku przyjmowania sacytuzumabu gowitekanu zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zaobserwowano u <10% pacjentów (badanie kliniczne: 5%, program lekowy: 6,2%). Ponadto, w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego produktu leczniczego Trodelvy, najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia, anemia oraz leukopenia, co jest zgodne z otrzymanymi w niniejszej analizie wynikami.

4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁴, na dzień 10.07.2024 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Trodelvy.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁵ na dzień 10.07.2024 r., odnotowano 3 232 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem sacytuzumabu gowitekanu. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 918 pacjentów (w tym 843 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (1 909), w tym: progresja choroby (980) i zgon (493);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (797), w tym: biegunka (412) i nudności (193);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (664), w tym: niewłaściwy schemat podawania produktu (336) i zastosowanie *off-label* (245);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (664), w tym: neutropenia (331) i gorączka neutropeniczna (174).

W bazie EudraVigilance⁶ do dnia 07.07.2024 r. odnotowano 2 175 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem sacytuzumabu gowitekanu. Dotyczyły one m.in.:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (983);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (766);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (618).

W bazie VigiAccess⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 10.07.2024 r. odnotowano 4 244 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem sacytuzumabu gowitekanu. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (1 987), wśród których: progresja choroby (740) i zgon (399);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (1 224), wśród których: neutropenia (807), gorączka neutropeniczna (191) i anemia (165);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1 174), wśród których: biegunka (667), nudności (339) i wymioty (166).

⁴ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 10.07.2024].

⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 10.07.2024].

⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2024].

⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 10.07.2024].

5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA MEDYCZNEGO

5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku⁸ we wskazaniu: C50 – nowotwór złośliwy piersi, poza technologią Trodelvy, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: cyklofosfamid oraz metotreksat (Nowotwory złośliwe)
- w ramach programu lekowego: **B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi** (ICD-10: C50) (*Uwaga Analityków: pod uwagę wzięto jedynie te opcje, których wskazanie pokrywało się z ocenianą technologią tj. dla nieresekcyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego (mTNBC) raka piersi, który wcześniej był leczony co najmniej dwiema liniami leczenia*):
 - talazoparyb,
 - olaparyb,
- w ramach chemioterapii:
 - kapecytabina - C.5.a,
 - gemcytabina - C.28,
 - winorelbina - C.63,
 - paklitaksel - C.47,
 - doksorubicyna - C.20,
 - doksorubicyna (Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) - C.21.a,
 - doksorubicyna (Doxorubicinum liposomanum pegylatum) - C.22,
 - chlorowodorek doksorubicyny - C.20,
 - karboplatyna- C.6,
 - cisplatyna - C.11,
 - cyklofosfamid - C.13,
 - docetaksel- C.19,
 - chlorowodorek epirubicyny - C.23,
 - metotreksat - C.41,
 - fluorouracyl - C.26,
 - trastuzumab – C.86.a.

Jako najbardziej odpowiednie komparatory, które w największej części pokrywają się ze wskazaniem dla ocenianej technologii, wyłoniono dwie substancje ujęte w programie lekowym B.9.FM. tj. **talazoparyb** oraz **olaparyb**. Zgodnie z zapisami programu lekowego wspomniane substancje stosuje się w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania a pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołoperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej).

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 19.06.2024].

5.2 Charakterystyka programu lekowego

5.2.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) dla olaparybu i talazoparybu są tożsame z przedstawionymi dla ocenianej w niniejszym raporcie technologii (Tabela 2).

5.2.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Tabela 12. Monitorowanie leczenia w programie lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) z wykorzystaniem olaparybu i talazoparybu

Treść programu lekowego (wersja z 2022 r.)	Treść programu lekowego (aktualna)*
<ul style="list-style-type: none"> • badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność AlAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące - w przypadku leczenia talazoparybem • badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ul style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem; <p>W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>UWAGI ANALITYKÓW: <i>W ramach programu lekowego refundowane były dwie substancje czynne: talazoparyb i sacytuzumab gowitekan.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania laboratoryjne <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie kreatyniny; c) aktywność AlAT; d) aktywności AspAT; e) stężenie bilirubiny; Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz <i>olaparybem</i>, • badania obrazowe <i>wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące</i> (w zależności od wyjściowej metody obrazowej): <ul style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). Badania wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> – nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz <i>olaparybem</i>, <p>W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p>

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

*wybrano fragmenty odnoszące się do analizowanych komparatorów

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 17.05.2024] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 09.07.2024].

5.3 Charakterystyka populacji objętej leczeniem

Analizie poddano pacjentów leczonych z wykorzystaniem dwóch substancji czynnych – olaparybu oraz talazoparybu, którzy tworzą populację zbieżną z populacją pacjentów leczoną ocenianą technologią lekową,

tj. sacytuzumabem gowitekanu. W przypadku obu komparatorów do analizy włączono pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia.

5.3.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT – olaparyb

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w okresie od 2 listopada 2022 roku do 28 czerwca 2024 roku, do leczenia olaparybem w ramach programu lekowego B.9.FM. włączono 7 pacjentów spełniających zastosowane w niniejszej analizie kryteria populacji. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Lynparza w ramach programu lekowego. Każdy zakwalifikowany pacjent otrzymał leczenie ocenianą technologią. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł ok. 2 miesięcy, a najdłuższy ok. 8 miesięcy.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia olaparybem w programie lekowym B.9.FM. zgodnie z przyjętymi kryteriami populacji (data odcięcia: 28.06.2024)

Cecha	
Liczba pacjentów włączonych do programu	7
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety, n (%) Mężczyźni, n (%) 	7 (100) 0 (0)
Wiek, średnia (min; max)	49 (40; 74)
Umiejscowienie	
<ul style="list-style-type: none"> Pierś lewa, n (%) Pierś prawa, n (%) 	3 (43) 4 (57)
Stopień zaawansowania choroby, TNM, n (%)	
<ul style="list-style-type: none"> II IV 	1 (14) 6 (86)
Stan sprawności, n (%)	
<ul style="list-style-type: none"> 0 1 	4 (57) 3 (43)
Linia leczenia olaparybem	
<ul style="list-style-type: none"> 2 3 	4 (25) 3 (19)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

5.3.2. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT – talazoparyb

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT w ramach programu lekowego B.9.FM. do leczenia talazoparybem włączono 37 pacjentów, w okresie od 19 grudnia 2022 roku do 28 czerwca 2024 roku. Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę tych pacjentów. Każdy zakwalifikowany do programu lekowego pacjent otrzymał leczenie. Najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł ok. 1 miesiąca (28 dni), a najdłuższy ok. 13 miesięcy.

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia talazoparybem w programie lekowym B.9.FM. zgodnie z przyjętymi kryteriami populacji (data odcięcia: 28.06.2024)

Cecha	
Liczba pacjentów włączonych do programu	37
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety, n (%) Mężczyźni, n (%) 	37 (100) 0
Wiek, średnia (min; max)	50,6 (29; 75)
Umiejscowienie	
<ul style="list-style-type: none"> Pierś lewa, n (%) Pierś prawa, n (%) 	16 (43) 23 (62)
Stopień zaawansowania choroby, TNM, n (%)	
<ul style="list-style-type: none"> I II III IV 	1 (2,6) 5 (12,8) 3 (7,7) 30 (76,9)

Cecha	
Stan sprawności, n (%)	
• 0	11 (29,7)
• 1	26 (70,3)
Linia leczenia talazoparybem	
• 2	26 (70,3)
• 3	11 (29,7)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Dodatkowo 1 pacjentka była wcześniej leczona w ramach innego źródła finansowania.

5.4 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

5.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT – olaparyb

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako „numer tygodnia 0”. Monitorowanie programu lekowego odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie olaparybu w ramach programu lekowego B.9.FM. miało miejsce 02.11.2023 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (na dzień 28.06.2024 r.) otrzymał leczenie 22.04.2022 roku.

Wyniki dotyczące skuteczności

Dane SMPT były dostępne dla następujących punktów kontrolnych:

- Pierwszy punkt kontrolny – 4 z 7 pacjentów;
- Drugi punkt kontrolny – 1 z 7 pacjentów.

U dwóch pacjentów, dla których dostępne były dane dla pierwszego punktu kontrolnego, wystąpiła progresja choroby i nie zostali oni zakwalifikowani do kontynuowania leczenia. Ponadto, również inny pacjent (ID: 61120) zakończył leczenie w programie w wyniku progresji choroby. Podsumowując, łącznie 3 pacjentów (43%) zakończyło leczenie w programie z powodu progresji choroby. Zgodnie z informacjami zawartymi w SMPT, u żadnego z pacjentów nie odnotowano częściowej ani całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

U żadnego z pacjentów, dla których dostępne były dane dla pierwszego punktu kontrolnego, nie pojawiła się toksyczność leczenia. Dla 3 z 4 pacjentów (75%) toksyczność wg CTCAE w 1 pk. oznaczona została jako 0. Z kolei dla 1 pacjenta (ID: 61575) określona została jako 1 i utrzymała się na tym poziomie również w drugim punkcie kontrolnym.

Wnioski

Ze względu na niewielką populację pacjentów włączoną do analizy oraz krótki czas obserwacji, nie jest możliwe wiarygodne zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej w niniejszym raporcie technologii z olaparybem.

5.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa – olaparyb

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁹, na dzień 10.07.2024 r. odnaleziono jedynie komunikaty związane z ryzykiem błędów medycznych związanych z nową postacią farmaceutyczną leku Lynparza^{10, 11} oraz zaprzestaniem wprowadzenia od obrotu leku w postaci kapsułek (50 mg, 448 kaps. twarde, kod GTIN 05902135480052)¹².

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 10.07.2024 r., odnotowano 13 693 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem olaparybu. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 316 pacjentów (w tym 4 641 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

⁹ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 10.07.2024].

¹⁰ https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_0.pdf [dostęp: 10.07.2024].

¹¹ https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_3.pdf [dostęp: 10.07.2024].

¹² <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20LYNPARZA%2050mg%2003.11.2021.pdf> [dostęp: 10.07.2024].

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 10.07.2024].

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (6 791), w tym: zgon (3 738) i zmęczenie (987);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (3 431), w tym: progresja nowotworu (1 595) i zespół mieloproliferacyjny (396);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (2 500), w tym: nudności (1 194) i wymioty (493).

W bazie EudraVigilance¹⁴ do dnia 07.07.2024 r. odnotowano 9 243 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem olaparybu. Dotyczyły one m.in.:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (3 602);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (2 275);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (2 202).

W bazie VigiAccess¹⁵ prowadzonej przez WHO, w dniu 10.07.2024 r. odnotowano 16 250 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem olaparybu (wyszukiwanie przeprowadzono z wykorzystaniem słowa kluczowego *olaparib*). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (7 213), wśród których: zgon (3 282) i zmęczenie (1 521);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (3 735), wśród których: nudności (1 958), wymioty (768) i biegunka (502);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (3 139), wśród których: anemia (2 070), trombocytopenia (463) i neutropenia (359).

5.4.3. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT – talazoparyb

Kwalifikacja do programu lekowego oznaczona została jako punkt kontrolny 0. Monitorowanie programu lekowego odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie talazoparybu w ramach programu lekowego B.9.FM. miało miejsce 19.12.2022 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (na dzień 28.06.2024 r.) otrzymał leczenie 18.04.2024 roku, tworząc 37-osobową grupę uczestników programu.

Wyniki dotyczące skuteczności

Dane SMPT były dostępne dla następujących punktów kontrolnych:

- Pierwszy punkt kontrolny – 27 z 37 pacjentów;
- Drugi punkt kontrolny – 12 z 37 pacjentów;
- Trzeci punkt kontrolny – 6 z 37 pacjentów;
- Czwarty punkt kontrolny – 3 z 37 pacjentów.

Program zakończyło już 25 pacjentów, z czego 23 w wyniku progresji (62% pacjentów), 1 z uwagi na toksyczność leczenia i 1 z własnej woli. W toku leczenia jest 7 pacjentów, a 5 dopiero rozpoczęło leczenie. W trakcie leczenia 6 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, co daje ORR równy 16%. Nie odnotowano żadnego zgonu.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Toksyczność leczenia wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) oznaczona została u 12 pacjentów już w pierwszym punkcie kontrolnym (5 ocen stopnia 1., 4 stopnia 2., 1 stopnia 3. i 2 stopnia 4.). W drugim punkcie kontrolnym u każdego z 12 ocenianych pacjentów oznaczono toksyczność, przy czym 9 ocen dotyczyło toksyczności stopnia 0., 2- stopnia 1. i jedna - stopnia 2. W trzecim i czwartym punkcie kontrolnym oznaczono jedynie toksyczności stopnia 0. i 1., odpowiednio po 3 w trzecim punkcie kontrolnym i 1 oraz 2 w czwartym punkcie kontrolnym. Warto zwrócić uwagę, że jeden pacjent (2,7% wszystkich włączonych do programu) zakończył badanie z uwagi na toksyczność leczenia. W ocenie badacza podczas 11 wizyt zadeklarowano toksyczność leczenia, która pojawiła się od poprzedniego punktu kontrolnego. W opisie tej toksyczności wymieniono niedokrwistość (4 pacjentów), neutropenię (2), wypadanie włosów (1) i toksyczność hematologiczną (1).

Wnioski

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2024].

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 10.07.2024].

Ze względu na niewielką populację pacjentów włączoną do analizy, krótki czas obserwacji oraz niedojrzałość wyników, nie jest możliwe wiarygodne zestawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej w niniejszym raporcie technologii z talazoparybem.

5.4.4. Analiza komunikatów bezpieczeństwa – talazoparyb

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁶, na dzień 10.07.2024 r. nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa związanych z produktem leczniczym Talzena (talazoparyb).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁷ na dzień 10.07.2024 r., odnotowano 1 077 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Talzena i/lub talazoparybu. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 875 pacjentów (w tym 204 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (325);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (309);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (182) oraz zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych (182).

W bazie EudraVigilance¹⁸ do dnia 07.07.2024 r. odnotowano 523 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem talazoparybu. Dotyczyły one m.in.:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (279);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (111);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (107).

W bazie VigiAccess¹⁹ prowadzonej przez WHO, w dniu 10.07.2024 r. odnotowano 1 671 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem talazoparybu. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (707);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podawania (387);
- zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych (268).

¹⁶ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 10.07.2024].

¹⁷ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 10.07.2024].

¹⁸ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2024].

¹⁹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 10.07.2024].

6 DOWODY NAUKOWE

6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie clinicaltrials.gov badań klinicznych z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu przedstawia Tabela, znajdująca się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu na stronie clinicaltrials.gov w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, odnaleziono 21 badań z czego 4 są zakończone (w tym badanie rejestracyjne ASCENT) i mają opublikowane wyniki, pozostałe są w trakcie rekrutacji bądź mają aktywny status ale już nie rekrutują ochotników. Większość badań ma na celu ocenę zastosowania Trodelvy w szerszej populacji tj. np. dla wcześniejszej linii leczenia lub w dodatkowych jednostkach chorobowych, jak również badana jest skuteczność terapii skojarzonych z sacytuzumabem gowitekanu. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Trodelvy we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 19 czerwca 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i> , mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator		brak ograniczeń
Punkty końcowe		brak ograniczeń
Typ badań		poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności

Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>
------	---	---

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Trodelvy, opracowanym na potrzeby wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2021.

6.3 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 142 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 22 publikacje. Ostatecznie zakwalifikowano 3 pozycje oraz jedną erratę do publikacji. Opracowania te opisują ostateczne wyniki badania klinicznego (ASCENT), będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii. Ze względu na uwzględnienie wspomnianego badania w pierwotnym raporcie z 2021 roku, zdecydowano aby zestawzić jedynie zaktualizowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia oraz opisać publikację dotyczącą oceny jakości życia pacjentów uczestniczących w powyższym badaniu.

W końcowej analizie²⁰, zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu (SG) poprawiło medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS; 4,8 v 1,7 miesiąca; współczynnik ryzyka (HR)= 0,41 [95% CI, 0,33 – 0,52]) i medianę przeżycia całkowitego (OS; 11,8 v 6,9 miesiąca; HR= 0,51 [95% CI: 0,42 – 0,63]) w porównaniu z chemioterapią. W zakresie bezpieczeństwa SG charakteryzował się łatwymi do opanowania zdarzeniami, z ≤5% przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i bez zgonów związanych z leczeniem. Profil bezpieczeństwa był spójny we wszystkich podgrupach.

W rozszerzonej analizie bezpieczeństwa²¹ wykazano, że SG ma łatwy do opanowania profil bezpieczeństwa, niezależnie od wieku, zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych zaprezentowanymi we wcześniejszych raportach.

W publikacji Liobl 2023 opisano wpływ leczenia na jakość życia pacjentów. HRQoL oceniano za pomocą kwestionariusza *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients* (EORTC QLQ-C30). Kwestionariusz QLQ-C30 składa się z 30 pozycji podzielonych na 15 domen: dwupunktową domenę globalnego stanu zdrowia (GHS)/QoL, pięć wielopunktowych domen funkcjonowania, trzy wielopunktowe domeny objawów i sześć jednopunktowych domen objawów. Pacjenci wypełniali kwestionariusz QLQ-C30 na początku badania (w ciągu 28 dni od 1. dnia cyklu), w 1. dniu każdego cyklu leczenia oraz podczas ostatniej wizyty w ramach badania (4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku lub przedwczesnym przerwaniu leczenia). QLQ-C30 oceniano zgodnie z zasadami zawartymi w podręczniku punktacji. W przypadku domen GHS/QoL i funkcjonowania wyższe wyniki wskazują na lepszą HRQoL; w przypadku domen objawów wyższe wyniki wskazują na gorsze objawy. Wynik podsumowujący QLQ-C30 obliczono jako średnią wyników dla 13 z 15 domen (z wyłączeniem domen GHS/QoL i trudności finansowych), jeśli wszystkie 13 uwzględnionych domen miało dostępne wyniki. SG wiązało się z większą poprawą HRQoL niż podczas leczenia chemioterapią, głównie w zakresie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego oraz ogólnego stanu zdrowia. Zastosowanie SG charakteryzowało się pogorszeniem wyników w domenie dotyczącej wymiotów (nieistotnie statystycznie) i biegunki w porównaniu z ramieniem TPC. Nie przełożyło się to na niekorzystny wpływ na funkcjonowanie lub ogólną HRQoL. Co więcej, SG ogólnie opóźniało pogorszenie HRQoL. W połączeniu z danymi dotyczącymi skuteczności uzyskanymi w badaniu ASCENT, które wykazały, że SG wydłużyło PFS i OS u pacjentów z opornym lub nawrotowym mTNBC, wyniki dotyczące jakości życia wskazują, że SG nie pogorszyło lub poprawiło HRQoL. Potwierdza to korzystny profil sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu pacjentów z mTNBC, którzy wcześniej otrzymali dwie lub więcej terapii systemowych, w tym co najmniej jedną z nich w leczeniu przerzutów.

²⁰ A. Bardia et al., *Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression*, J Clin Oncol 42:1738-1744.

²¹ H. S. Rugo et al., *Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer*, Breast Cancer (2022)8:98 ; <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00467-1>.

6.4 Podsumowanie materiału dowodowego

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych nowych badań zgodnych ze wskazaniem dla leku Trodelvy. Zidentyfikowano 4 publikacje oraz jedną erratę ze zaktualizowanymi wynikami dla badania rejestracyjnego ASCENT. Dodatkowo odnaleziono 3 publikacje traktujące o ocenie efektywności i bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu, dokonanych na podstawie danych rzeczywistych w wybranych krajach europejskich.

W bazie clinicaltrials.org odszukano badania kliniczne z wykorzystaniem ocenianej technologii u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Odnaleziono 21 pozycji, w tym badanie rejestracyjne. Pozostałe miały na celu przede wszystkim ocenę zastosowania sacytuzumabu gowitekanu w szerszej populacji tj. np. dla wcześniejszej linii leczenia lub w dodatkowych jednostkach chorobowych, jak również badano skuteczność terapii skojarzonej.

7 DANE Z INNYCH KRAJÓW EUROPEJSKICH

Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 publikacje dotyczące analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo sacytuzumabu gowitekanu. Obejmowały one pacjentów z Niemiec, Wielkiej Brytanii oraz Francji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych krajów.

Tabela 16. Ocena efektywności w innych krajach europejskich

Publikacja	Wyniki
<p>Reinisch 2023 Niemcy https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37789989/</p>	<p><u>Metodyka:</u> Zebrane dane pochodziły od pacjentów w wieku >18 r.ż., z histologicznie potwierdzoną diagnozą mTNBC (choroba <i>de novo</i> lub nawrotowa), która była oporna na co najmniej jedną wcześniejszą linię standardowej chemioterapii w leczeniu przerzutów, z okresu październik 2020 – kwiecień 2023. Dane od pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym zostały wykluczone.</p> <p><u>Wyniki:</u> Populacja obejmowała 43 osoby. Mediana obserwacji wyniosła 12,9 miesiąca (zakres: 6,6-19,2). Mediana wieku wyniosła: 50 lat (zakres: 24-65). Dla 60% pacjentów była to 3 i późniejsza linia leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS wyniosła 5,0 miesięcy, z prawdopodobieństwem 1-roku bez progresji wynoszącym 18,2% (95% CI: 7,6 – 32,5); • Mediana OS wyniosła 13,1 miesiąca, z prawdopodobieństwem przeżycia 1-roku wynoszącym 52,6% (95% CI: 35,4 – 67,7); • Bezpieczeństwo: odnotowano znacznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających łysienia w porównaniu do badań klinicznych (w badaniach ASCENT i IMMU-132 wynosiły odpowiednio 46,1% i 36,1%, odnotowano natomiast częstość występowania na poziomie 90,7%); różnice zauważono również w występowaniu biegunki oraz nudności i wymiotów. <p><u>Ograniczenia:</u> Niewielka próba obejmująca pacjentów jedynie z jednego ośrodka, brak porównania do standardowego leczenia.</p>
<p>De Moura 2024 Francja https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38600429/</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie kohortowe w celu oceny rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa SG u pacjentów z mTNBC leczonych w szpitalach Institut Curie, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z przerzutami do mózgu. Dane pochodziły z okresu maj 2021 – styczeń 2023.</p> <p><u>Wyniki:</u> Populacja obejmowała 99 osób. Mediana wieku wyniosła: 55 lat (zakres: 26-89). Mediana obserwacji wyniosła 9,7 miesiąca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS wyniosła 3,9 miesiąca (95%CI: 3,4 – 5,0); • Mediana OS wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 7,1 – 11,9); • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) 29% (95%CI: 21 – 39); • Bezpieczeństwo: Zmniejszenie dawki było wymagane u 17 pacjentów (17%) w ciągu mediany trzech [2-11] cykli, z powodu toksyczności żołądkowo-jelitowej (n = 6; 6%), toksyczności hematologicznej (n = 9; 9%), w tym gorączkowej neutropenii (n = 2; 2%), podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych (n = 1; 1%) i pogorszenia stanu fizycznego (n = 1; 1%). Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z SG. <p><u>Ograniczenia:</u> Niewielka próba obejmująca pacjentów jedynie z dwóch ośrodków, brak porównania do standardowego leczenia.</p>
<p>Daire 2024 Wielka Brytania https://www.nature.com/articles/s41416-024-02685-9</p>	<p><u>Metodyka:</u> Dane zebrano retrospektywnie z 16 brytyjskich ośrodków onkologicznych. Pacjenci mieli rozpoznanie mTNBC, otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia (w tym co najmniej jedną z powodu przerzutów) i otrzymali co najmniej jedną dawkę SG. Kluczowe punkty końcowe objęły PFS, OS i bezpieczeństwo.</p> <p><u>Wyniki:</u> Populacja obejmowała 132 osoby. Mediana wieku wyniosła: 56 lat (zakres: 28-91).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS wyniosła 5,2 miesiąca (95%CI: 4,5 – 6,6); • Mediana OS wyniosła 8,7 miesiąca (95%CI: 6,8 – NA); • Bezpieczeństwo: Najczęściej odnotowywane działania niepożądane to: zmęczenie, neutropenia, biegunka oraz nudności. 54% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki ze względu na AE a 5% przerwało leczenie. <p><u>Ograniczenia:</u> Niewielka próba, brak porównania do standardowego leczenia.</p>

Zródło: opracowanie własne AOTMiT.

8 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

Bardia 2021	A. Bardia et al., Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2021;384:1529-41.
Bardia 2024	A. Bardia et al., Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression, <i>J Clin Oncol</i> 42:1738-1744.
Daire 2024	H. Daire et al., Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triplenegative breast cancer in the United Kingdom, <i>British Journal of Cancer</i> (2024) 130:1916–1920. https://www.nature.com/articles/s41416-024-02685-9
De Moura 2024	A. De Moura et al., Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases, <i>Breast Cancer</i> 2024, 31(4):572-580. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38600429/
Loibl 2023	S. Loibl et al., Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer, <i>European Journal of Cancer</i> 178 (2023) 23-33.
Reinisch 2023	M. Reinisch et al., Safety and effectiveness of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer in real-world settings: first observations from an interdisciplinary breast cancer centre in Germany, <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2023, Vol. 15: 1–12. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37789989/
Rugo 2022	H.S. Rugo et al., Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer, <i>npj Breast Cancer</i> (2022) 8:98.
Rugo 2024 errata	H.S. Rugo et al., Author Correction: Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer, Correction to: <i>npj Breast Cancer</i> (2022) 8:98, <i>npj Breast Cancer</i> (2024) 10:41.

Pozostałe publikacje

Cancer CTCAE	https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
ChPL Trodelvy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trodelvy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf
EPAR Trodelvy	European Public Assessment Report Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html
FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis
NCT01631552	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01631552?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=25
NCT02161679	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02161679?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=16
NCT02574455	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02574455?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=21
NCT03971409	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971409?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=24
NCT03992131	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992131?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=18
NCT04230109	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230109?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=7
NCT04434040	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434040?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=9
NCT04454437	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04454437?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=6
NCT04468061	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04468061?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=5
NCT04927884	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927884?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=20
NCT04958785	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958785?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=15
NCT05008510	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008510?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=8
NCT05101096	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101096?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=17

NCT05113966	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113966?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=4
NCT05382286	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382286?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=23
NCT05382299	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=19
NCT05520723	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520723?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=14
NCT05552001	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552001?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=1
NCT05633654	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633654?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=12
NCT05675579	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675579?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=13
NCT06081244	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081244?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=2
Obwieszczenie MZ 2022	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r
Rejestr URPL survHE 2020	Rejestr Produktów Leczniczych URPL https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14
TLI Trodelvy URPL	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelvy_25_2022_BIP.pdf https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, LYNPARZA (olaparyb): Ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku, 2020 r. https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_0.pdf Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, LYNPARZA (olaparyb): Ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku, 2021 r. https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_3.pdf Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, Informacja dotycząca planowanego zaprzestania wprowadzenia do obrotu leku Lynparza (olaparyb) 50 mg 488 kapsułek, 2021 r. https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20LYNPARZA%2050mg%2003.11.2021.pdf
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2024.0.930 t.j.)
VigiAccess	https://vigiaccess.org/
WebPlotDigitizer 2022	Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. https://automeris.io/WebPlotDigitizer

9 ZAŁĄCZNIKI

9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 17. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących sacytuzumabu gowitekanu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd	Safety and Efficacy Analysis of an Antibody Associated With a Chemotherapy for Patients With a Triple Negative Metastatic Breast Cancer ISIdE, NCT0552001	3	Rekrutuje	2023-10-05	2024-12-01	2026-05-01	96	https://clinicaltrials.gov/study/NCT0552001?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=1	–
Bd	NeoAdj. Therapy Comparing Sacituzumab Govitecan (SG) vs. SG+Pembrolizumab in Low-risk, Triple-neg. EBC (ADAPT-TN-III) (ADAPT-TN-III) ADAPT-TN-III, NCT06081244	2	Jeszcze nie rekrutuje	2024-04	2029-09	2029-09	348	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081244?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=2	–
Bd	Trilaciclib in Patients Receiving Sacituzumab Govitecan-hziy for Triple Negative Breast Cancer NCT05113966	2	Aktywne, nie rekrutuje	2021-11-22	2023-11-20	2024-04	30	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113966?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=4	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC NCT04468061	2	Rekrutuje	2020-07-20	2026-04-01	2029-04-01	110	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04468061?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=5	-
Bd	Study of Sacituzumab Govitecan in Chinese Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments NCT04454437	2	Aktywne, nie rekrutuje	2020-10-23	2021-08-06	2024-12	80	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04454437?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=6	-
Bd	Sacituzumab Govitecan In TNBC NeoSTAR, NCT04230109	2	Rekrutuje	2020-07-14	2025-10	2026-10	260	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230109?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=7	-
Bd	P2 Clinical Efficacy & Safety Study of V-111 Monotherapy & Sacituzumab Govitecan-hziy/V-111 Combo Therapy for mTNBC . VERU-111, NCT05008510	2	Wycofane	2021-12-30	2022-07-30	2023-06-30	-	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008510?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=8	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd	Atezolizumab + Sacituzumab Govitecan to Prevent Recurrence in TNBC (ASPRIA) NCT04434040	2	Aktywne, nie rekrutuje	2020-07-02	2025-12-30	2027-12-30	40	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434040?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=9	–
Bd	Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy (ASCENT-05/AFT-65 OptimICE-RD/NSABP B-63) NCT05633654	3	Rekrutuje	2022-12-12	2027-06	2031-08	1514	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633654?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=12	–
Bd	A Phase II Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Therapy for Immunochemotherapy-resistant Early-stage Triple-negative Breast Cancer (TNBC) NCT05675579	2	Rekrutuje	2023-05-23	2026-12-31	2026-12-31	25	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675579?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=13	–
Bd	Preventive strategy for IMMU132-related AEs in TNBC – PRIMED PRIMED, NCT05520723	2	Aktywne, nie rekrutuje	2023-02-07	2025-12-14	2025-12-14	50	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520723?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=14	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd	Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Non-Surgically Removable Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer ELEVATE TNBC, NCT04958785	2	Aktywne, nie rekrutuje	2021-12-14	2024-08	2025-01	92	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958785?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=15	-
Bd	Phase II Study of IMMU-132 Alone or in Combination With Carboplatin in Patients With Triple-Negative Breast Cancer NCT02161679	2	Wycofane	2016-08	2016-08	2016-08	0	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02161679?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=16	-
Bd	Study of Sacituzumab Govitecan (SG) in Japanese Participants With Advanced Solid Tumors NCT05101096	1/2	Rekrutuje	2021-10-20	2026-05	2026-05	143	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101096?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=17	-
Bd	A Study to Evaluate Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Participants With a Solid Tumor (SEASTAR) NCT03992131	1/2	Zakończone	2019-06-28	2023-03-08	2024-04-22	25	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992131?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=18	2024-01-16

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd	Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT-03) NCT05382299	3	Rekrutuje	2022-07-20	2027-05	2027-05	540	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=19	-
Bd	A Study of Sacituzumab With Chemoimmunotherapy to Treat Advanced Triple-Negative Breast Cancer After Prior Therapies NCT04927884	1/2	Zakończone	2021-09-08	2022-09-13	2022-12-12	3	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927884?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=20	2024-06-12
Bd	Trial of Sacituzumab Govitecan in Participants With Refractory/Relapsed Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (ASCENT) NCT02574455	3	Zakończone	2017-11-07	2020-03-30	2020-12-08	529	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02574455?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=21	2021-04-30
Bd	Study of Sacituzumab Govitecan-hziy and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT-04) NCT05382286	3	Rekrutuje	2022-07-25	2027-02	2027-02	440	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382286?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=23	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd	Avelumab With Binimetinib, Sacituzumab Govitecan, or Liposomal Doxorubicin in Treating Stage IV or Unresectable, Recurrent Triple Negative Breast Cancer InCITe, NCT03971409	2	Rekrutuje	2019-07-08	2025-06-30	2025-06-30	150	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971409?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=24	-
Bd	Study of Sacituzumab Govitecanhzi (IMMU-132) in Adults With Epithelial Cance NCT01631552	1/2	Zakończone	2012-12-17	2019-03-01	2020-08-13	515	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01631552?intr=sacituzumab%20govitecan&cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer&viewType=Table&limit=50&page=1&rank=25	2021-04-06

Bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Trodelvy w leczeniu raka piersi w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 161 528
#2	sacituzumab govitecan OR Trodelvy	372
#3	Triple Negative Breast cancer OR Triple Negative Breast Neoplasms OR mTNBC	19 840
#4	unresectable OR metastatic	1 405 287
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	50

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Trodelvy w leczeniu raka piersi w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sacituzumab govitecan OR Trodelvy	138
#2	"Triple Negative Breast cancer" or "Triple Negative Breast Neoplasms" or "mTNBC"	1 877
#3	unresectable or metastatic	39 832
	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 770 365
#4	#1 AND #2 AND #3 AND #4	78

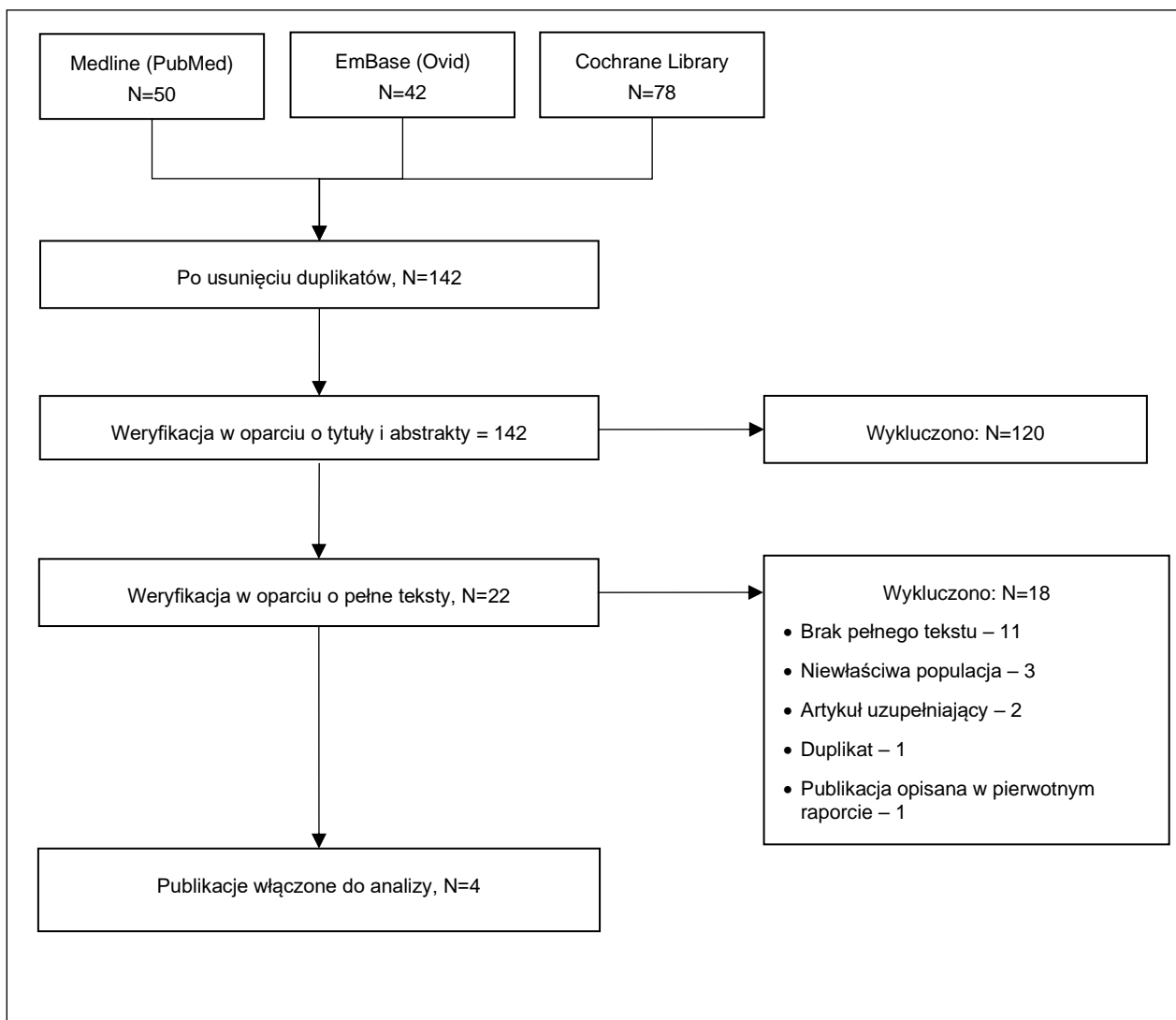
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Trodelvy w leczeniu raka piersi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random* ".af	86 706
#2	randomized controlled trial.af	19 279
#3	controlled clinical trial.af	3 017
#4	placebo.af	15 821
#5	clinical trials.af	28 252
#6	(sacituzumab govitecan or Trodelvy).af.	75
#7	(Triple Negative Breast cancer or Triple Negative Breast Neoplasms or mTNBC).af.	1 708
#8	(unresectable or Metastatic).af.	14 082
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	94 965
#10	6 and 7 and 8 and 9	42

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3 Diagram selekcji populacji



Rysunek 9. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT