



Trodelvy (sacytuzumab gowitekan)

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

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 25/2022

Data ukończenia: 09.02.2022

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
1.1 Przedmiot analizy	4
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	4
1.3 Ocena populacji docelowej	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	5
1.5 Ocena siły interwencji.....	5
1.6 Ocena ekonomiczna.....	6
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	7
2 PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1 Informacje podstawowe	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.2.1. Przeciwwskazania.....	8
2.2.2. Diagnostyka	9
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	21
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	22
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
3.6 Horizon scanning.....	26
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	27
4.1 Szacowanie wielkości populacji	27
4.1.1. Opis metodyki	27
4.1.1. Wyniki oszacowań	27
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	28
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
5.2 Opis badań	28
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	29
5.4 Badanie rejestracyjne.....	31
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	43

5.4.2. Opis komparatora.....	43
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	44
5.4.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	44
5.4.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	44
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	44
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	45
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	45
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	47
6.3 Podsumowanie siły interwencji	51
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	52
7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	52
7.2.1. Założenia	52
7.2.2. Dane wejściowe	53
7.2.3. Wyniki	53
7.2. Model farmakoekonomiczny	54
7.2.1. Założenia	54
7.2.2. Dane wejściowe	56
7.2.3. Wyniki	57
7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	60
7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	66
7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	73
8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	75
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	75
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	75
8.3. Niepewność dodatkowych danych	75
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	75
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	75
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	75
9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	77
9.1 Populacja docelowa	77
9.2 Wskaźniki oceny efektywności.....	77
9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne	77
10 PIŚMIENNICTWO	78
11 ZAŁĄCZNIKI	80
11.1. Fragmenty EPAR dla leku Trodelvy	80
11.2. Strategie wyszukiwania	81
11.3. Diagramy selekcji publikacji	82

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Trodelvy, którego substancją czynną jest sacytuzumab gowitekan stosuje się 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.
- Trodelvy uzyskał grupę ATC: L01FX17, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – Cytostatyki - Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami. Nie zalicza się do leków sierocych, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 22.11.2021 r.
- Sacytuzumab gowitekan podawany jest w infuzji dożylniej: w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8.
- Terapia sacytuzumabem gowitekanem jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.
- Przeciwwskazaniem do stosowania sacytuzumabu gowitekanu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy stosować w okresie ciąży, a także w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, biegunki stopnia 3.–4., nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4, umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub gdy bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu.
- Badania wymagane przy kwalifikacji obejmują potwierdzenie obecności potrójnie ujemnego raka piersi (mTNBC) oraz potwierdzenie lub wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Rak potrójnie ujemny (ang. triple-negative breast cancer, TNBC) jest podtypem raka piersi charakteryzującym się brakiem receptorów steroidowych (ER - estrogenowego i PgR – progesteronowego) oraz brakiem nadekspresji HER-2. TNBC w około 80% pokrywa się z typem podstawnym (bazalnym) wg klasyfikacji molekularnej. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi. W grupie kobiet, u których stwierdza się mutacje germinalne w genie BRCA1 potrójnie negatywny rak piersi jest diagnozowany w 80-90% przypadków.
- TNBC częściej jest stwierdzany u młodych kobiet, poniżej 50. r.ż. Do czynników ryzyka zalicza się wczesny wiek pierwszej miesiączki, otyłość w wieku menopauzalnym, rodzinne występowanie raka piersi.
- Choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem – przebieg jest agresywny, wzrost guza szybki, wczesnie pojawiają się przerzuty odległe (głównie do mózgu i płuc), a choroba nawraca w ciągu 1 - 3 lat od diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 13,3 miesiąca.
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem piersi wynosi 432,1 (344,2-543,8) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z rakiem piersi: 465,1 (375,6-578,5) na 100 tys.
- Wytyczne NCCN na 2022 rok rekomendują stosowanie sacytuzumabu gowitekanu w terapii potrójnie ujemnego przerzutowego TNBC, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 linię w przypadku choroby przerzutowej. Równocześnie wskazują inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których stosowanie w ramach kolejnych linii powinno być każdorazowo ocenione z uwzględnieniem dotychczasowej terapii oraz ryzyka i korzyści nowej linii leczenia.

- Zgodnie z Obwieszczeniem sacytuzumab gowitekan nie jest refundowany w Polsce. Spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w wykazie leków refundowanych znajdują się w ramach chemioterapii: kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, paklitaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, chlorowodorek doksorubicyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, chlorowodorek epirubicyny, metotreksat, fluorouracyl, a w ramach refundacji aptecznej: cyklofosamid i metotreksat.
- Produkt leczniczy Trodelvy oraz substancja czynna sacytuzumab gowitekanu nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W 2020 roku Agencja rozpatrywała w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu potrójnie ujemny rak piersi trzy leki: Lynparza (olaparyb), Abraxane (nabpaklitaksel) w terapii skojarzonej z atezolizumabem oraz Tecentriq (atezolizumab) w terapii skojarzonej z nabpaklitakselem. Pierwszy z wymienionych leków uzyskał pozytywną opinię zasadności jego finansowania, pozostałe dwa otrzymały negatywne opinie.

1.3 Ocena populacji docelowej

- Średnią liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych i wynosi średnio ok. 3 300 osób rocznie (dolna granica ok. 2 800, górna granica ok. 3 750). W wyliczeniach nie uwzględniono stopnia zaawansowania i wcześniejszych etapów leczenia, co może wiązać się z przeszacowaniem populacji.
- Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach przyjęto wartość oczekiwaną czasu do progresji w horyzoncie dożywotnim dla sacytuzumabu gowitekanu (6,35 miesiąca), wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego.
- Z uwagi na przyjęty okres leczenia, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 830 (zakres ok. 700 – 900), w kolejnych latach ok. 1 650 (zakres ok. 1 400 – 1 900).

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

- Zidentyfikowano 2 badania badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Trodelvy. Były to: główne badanie RCT IMMU-132-05 oraz badanie wspomagające, jednoramienne MMU-132-01.
- Skuteczność leczenia w badaniu RCT oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).
- Ograniczeniami badania rejestracyjnego IMMU-132-05 jest prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz zastosowanie różnych substancji czynnych w ramach ramienia kontrolnego.

1.5 Ocena siły interwencji

- Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej – zarówno pacjenci z przerzutami, jaki i bez przerzutów do mózgu na początku badania – były zgodne z wynikami w populacji bez przerzutów do mózgu na początku badania, a różnice między grupami wykazują istotność statystyczną. Wyniki uzyskane dla przeżycia całkowitego wykazały, że mediana OS w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanu (SG) wynosi ok. 12 miesięcy, a w przypadku leczenia chemioterapią – prawie 7. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła ok. 5 miesięcy u pacjentów leczonych SG i niecałe 2 miesiące w sytuacji chemioterapii. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł niecałe 35% (odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) stanowił ok. 4%) w terapii SG z medianą DOR wynoszącą 6,3 miesiąca. W przypadku chemioterapii ORR wyniósł ok. 4% (CR ok. 1%), a mediana DOR – 3,6 miesiąca. Różnice uzyskane między grupami w subpopulacji z przerzutami do mózgu na początku badania nie wykazały istotności statystycznej.
- U prawie wszystkich pacjentów (97,7%) leczonych SG wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), natomiast poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) obserwowano u 26,7% z tych pacjentów.
- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu były zaburzenia żołądka i jelit, takie jak biegunka i nudności; zaburzenia krwi i układu

chłonnego, takie jak neutropenia; zaburzenia ogólne takie jak zmęczenie. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była gorączka neutropeniczna oraz biegunka.

- Zgon wystąpił u 75% pacjentów w grupie leczonej SC, a główną jego przyczyną była progresja choroby.
- Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu tj. krótki okres obserwacji, niedojrzałość danych, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

1.6 Ocena ekonomiczna

- Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany roczny koszt terapii sacytuzumabem gowitekanem dla jednego pacjenta wyniósłby ponad [redacted] PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS (6,35 miesiąca) wyniósłby ok. [redacted] PLN.
- Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 29,06 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Trodelvy oszacowano na 1,17 (28,65 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,76 lat dla komparatora.
- Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim wyniósł 0,41 LYG (95%CI: 0,39 – 0,43), natomiast ICER ok. [redacted] PLN/LYG, [redacted] próg opłacalności kosztowej o ok. [redacted].
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej interwencji. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG i [redacted] próg efektywności kosztowej o ok. [redacted].
- ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG (próg [redacted]).
- W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Trodelvy odnaleziono 1 analizę kanadyjską oraz w ramach przeglądu systematycznego 1 artykuł z analizą ekonomiczną dla płatnika chińskiego i amerykańskiego.
- Kanadyjska analiza CADATH nie podaje obliczonego QALY, jednak ICER dla sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z jednoskładnikową chemioterapią wyniósł 375 333 CAD/QALY (1 205 682 PLN/QALY). W analizie wskazuje się na liczne ograniczenia i duże niepewności związane z wyliczeniem ICER.
- Zgodnie z wynikami analizy podstawowej dokonanej dla płatnika chińskiego i amerykańskiego efekty zdrowotne wyniosły: 0,41 LYG i 0,35 QALY, natomiast ICER dla sacytuzumabu gowitekanu vs. chemioterapia wyniósł 6 375 856 CNY (924 037 USD)/QALY (4 114 977 PLN/QALY) w Chinach i 501 123 USD/QALY (2 057 010 PLN/QALY) w USA. Wyniki te wskazują, że sacytuzumab gowitekan prawdopodobnie nie będzie opłacalnym sposobem leczenia mTNBC, zarówno w Chinach, jak i USA, ze względu na przekroczenie progu gotowości do zapłaty.
- W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Trodelvy odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Kanada, Francja), 5 informacji o trwającej ocenie (Wielka Brytania, Szkocja, Holandia, Niemcy, Szwecja) i 1 informację o odstąpieniu od oceny (Walia). W rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W przypadku rekomendacji francuskiej dotyczą one czasowego, na jeden rok, pozwolenia na refundację. W przypadku rekomendacji kanadyjskiej zwraca się uwagę m.in. obniżenie ceny leku.
- Wszystkie analizy, [redacted] jak i innych agencji, wskazują na zbyt wysoką cenę produktu leczniczego Trodelvy w stosunku do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Produkt leczniczy Trodelvy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.
- Zidentyfikowane ograniczenia dotyczące badania rejestracyjnego: brak szerokiego wyboru substancji czynnej w ramieniu komparatora, brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa. Badanie nie było prowadzone w Polsce, jednak populacja z badania była w przeważającej mierze porównywalna z populacją pacjentów europejskich.
- Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Trodelvy obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.
- W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty. Dane z badania wskazują, że leczenie nie wpływa na jakość życia, wobec czego założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Modelowanie ograniczono do okresu 30 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.
- Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej. Istnieje natomiast duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo, co potwierdzają wyniki i wnioski z analiz innych agencji HTA.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	TRODELVY 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, opakowanie 1 fiolka (szklana)
Substancja czynna	Sacytuzumab gowitekanu
Oceniane wskazanie	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. ICD-10: C50 - Nowotwór złośliwy piersi (sutka)
Kryteria diagnostyczne	Potwierdzenie potrójnie ujemnego raka piersi.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną 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.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Sacytuzumab gowitekan 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 gowitekan
Status leku sierocego	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. Periodic Safety Update Reports, PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 22.11.2021 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: TRODELVY 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: EU/1/21/1592/001
Podmiot odpowiedzialny	Gilead Sciences Ireland UC

Źródło: EMA, ChPL, Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 19.01.2022 r.]

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Trodelvy jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: kwas 2-(N-morfolino)-etanosulfonowy (MES), polisorbitat 80 (E433), trehaloza dwuwodna.

Sacytuzumabu gowitekanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia sacytuzumabem gowitekanem. Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, ponieważ ze względu na jego mechanizm działania może on powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu.

W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. W trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu pacjentki, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

W trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu należy zaprzestać karmienia piersią.

Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku:

- gdy bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu;
- gorączki neutropenicznej;
- biegunki stopnia 3.–4. w czasie zaplanowanego leczenia,
- wystąpienia nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4. w momencie zaplanowanego podania leczenia,
- umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi > 1,5 GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AIAT > 3 GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AIAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby).

Jednocześnie przed podaniem infuzji zaleca się zastosowanie premedykacji, w tym podanie leków przeciwgorączkowych, leków blokujących receptory H1 oraz H2 lub kortykosteroidów (np. 50 mg hydrokortyzonu lub odpowiednika podanego doustnie lub dożylnie).

Dodatkowo w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting CINV) zaleca się zastosowanie zapobiegawczego leczenia przeciwwymiotnego w postaci dwóch lub trzech produktów leczniczych [np. deksametazonu z antagonistą receptora 5-hydroktryptaminy 3 (5-HT₃) lub antagonistą receptora neurokininy 1 (NK-1) oraz innych produktów leczniczych, jak wskazano].

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z ChPL, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia lekiem Trodelvy powinna obejmować:

- badania potwierdzające potrójnie ujemnego raka piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC); tj. ujemne receptory HER2, estrogenowy (ER) i progesteronowy (PgR).
- badania dla kobiet w wieku rozrodczym mające potwierdzić lub wykluczyć ciążę.

Komentarz:

Oznaczanie receptorów HER2, ER i PgR jest rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Patologów¹, wobec czego diagnostyką powinny zostać objęte wszystkie pacjentki w docelowej populacji. Badanie obecności receptora HER2 jest finansowane ze środków publicznych w ramach diagnostyki nowotworów w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS). Ceny rynkowe badania receptorów EG i PgR, odnalezione na stronach internetowych, wahają się od 75 do 88 zł za jeden antygen.^{2,3}

Ze względu na wysoką cenę ocenianego leku, koszty badań diagnostycznych stanowią niewielką część kosztów całkowitych wobec czego nie uwzględniano ich w wyliczeniach.

2.2.1.2 Monitorowanie

Na podstawie ChPL, w trakcie leczenia lekiem Trodelvy należy monitorować:

- każdorazowo objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z infuzją oraz jej szybkość podczas jej trwania oraz przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji sacytuzumabu gowitekanu należy zmniejszyć lub należy przerwać infuzję.

¹ http://pol-pat.pl/pliki/files/standardy_pdf/2.2_piersi.pdf [data dostępu: 31.01.2022]

² http://zwps.pl/portal/wp-content/uploads/2018/05/Cenn_k-Bada%C5%84-Patomorfologicznych.pdf [data dostępu: 31.01.2022]

³ https://alfa-lek.pl/pl/badania_laboratoryjne/42_histopatologia [data dostępu: 31.01.2022]

W przypadku wystąpienia zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją, należy trwale zaprzestać podawania leku. W związku z wystąpieniem działań niepożądanych nie należy ponownie zwiększać dawki po jej zmniejszeniu.

- parametry charakteryzujące czynność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy, aktywności AspAT lub AIAT). Należy unikać stosowania sacytuzumabu gowitekanu u tych pacjentów u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $> 1,5$ GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AIAT > 3 GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AIAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby.
- morfologię krwi (w tym liczbę neutrofilii) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu, a także w przypadku gorączki neutropenicznej. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii może być konieczne leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów oraz zmiana dawkowania.
- objawy wystąpienia biegunki. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku biegunki stopnia 3.–4. w czasie zaplanowanego leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wówczas, gdy biegunka ustąpi do stopnia ≤ 1 . Jeśli nie można wskazać zakaźnej przyczyny biegunki, należy rozpocząć leczenie loperamidem. Można również dodatkowo zastosować środki wspomagające (np. terapię zastępczą płynami i elektrolitami) według wskazań klinicznych.
- objawy wystąpienia nadmiernej cholinergicznej odpowiedzi na leczenie (np. skurcze żołądka, biegunka, ślinotok, itp.). W takiej sytuacji pacjenci mogą otrzymać odpowiednie leczenie (np. atropinę) w kolejnych cyklach leczenia.
- objawy wystąpienia ewentualnych nudności lub wymiotów. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku wystąpienia nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4. w momencie zaplanowanego podania leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wraz z podawaniem środków wspomagających, gdy nudności lub wymioty ustąpią do stopnia ≤ 1 . Można również dodatkowo zastosować leki przeciwwymiotne oraz inne środki wspomagające według wskazań klinicznych. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać produkty lecznicze, które mogą stosować w domu, z dokładnymi instrukcjami dotyczącymi zapobiegania oraz leczenia nudności i wymiotów.
- wystąpienie działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów ze znaną zmniejszoną aktywnością transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1).
- podaż sodu w diecie, gdyż sacytuzumabu gowitekan jest przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sól.

Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów otrzymujących inhibitory UGT1A1 [np. propofol, ketokonazol, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR)] oraz u pacjentów otrzymujących induktory UGT1A1 (np. karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę, rytonawir, typranawir).

Kobiety, które znajdują w ciąży w trakcie leczenia, muszą niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Trodelvy tj. 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, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: rak piersi (C50-C50.629, C50.8-C50.929, Z12.3-Z12.39, Z80.3, Z85.3, Z86.000).

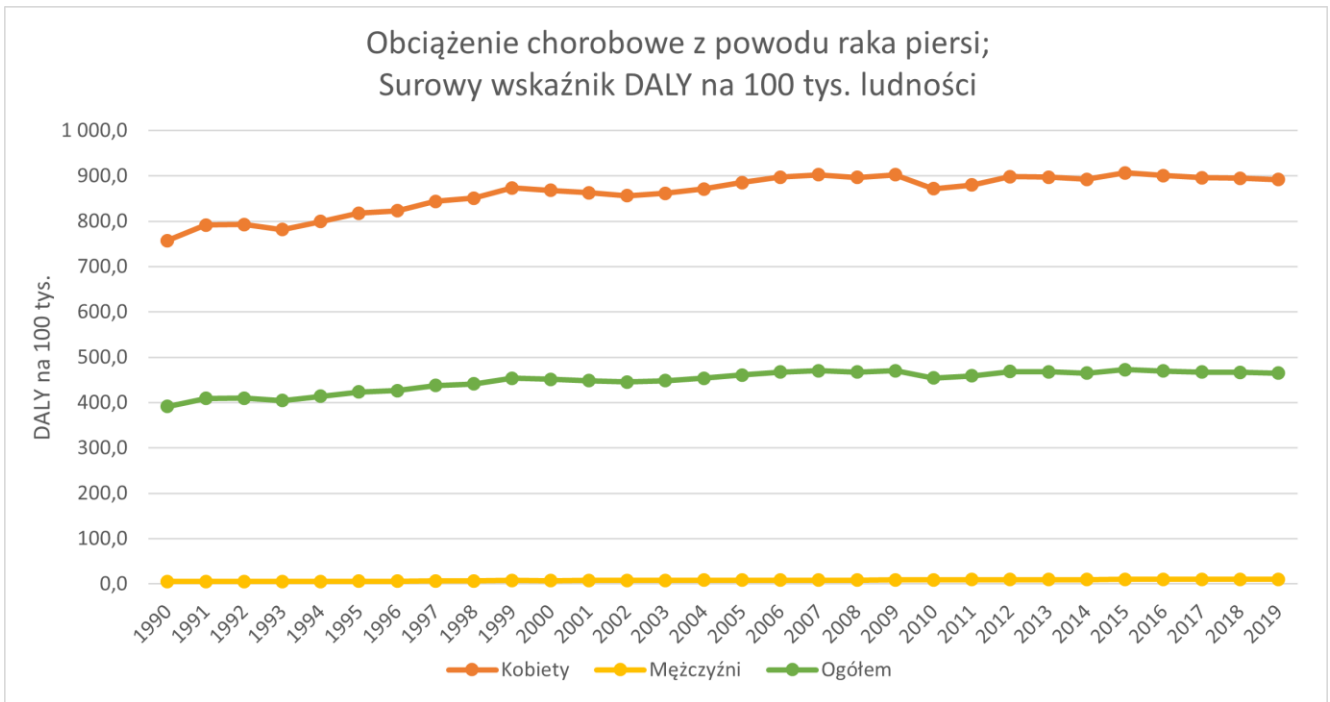
W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 48,8/100 tys. ludności (38,2/100 tys. - 61,3/100 tys.) nowych przypadków, chorobowość związana z kategorią rak piersi wynosiła odpowiednio 463,8/100 tys. (382,9/100 tys. – 563,8/100 tys.) u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 465,1 (375,6 - 578,5);
 - Kobiety: 891,8 (718,4 - 1 111,1);
 - Mężczyźni: 10,4 (8,1 - 13,1);

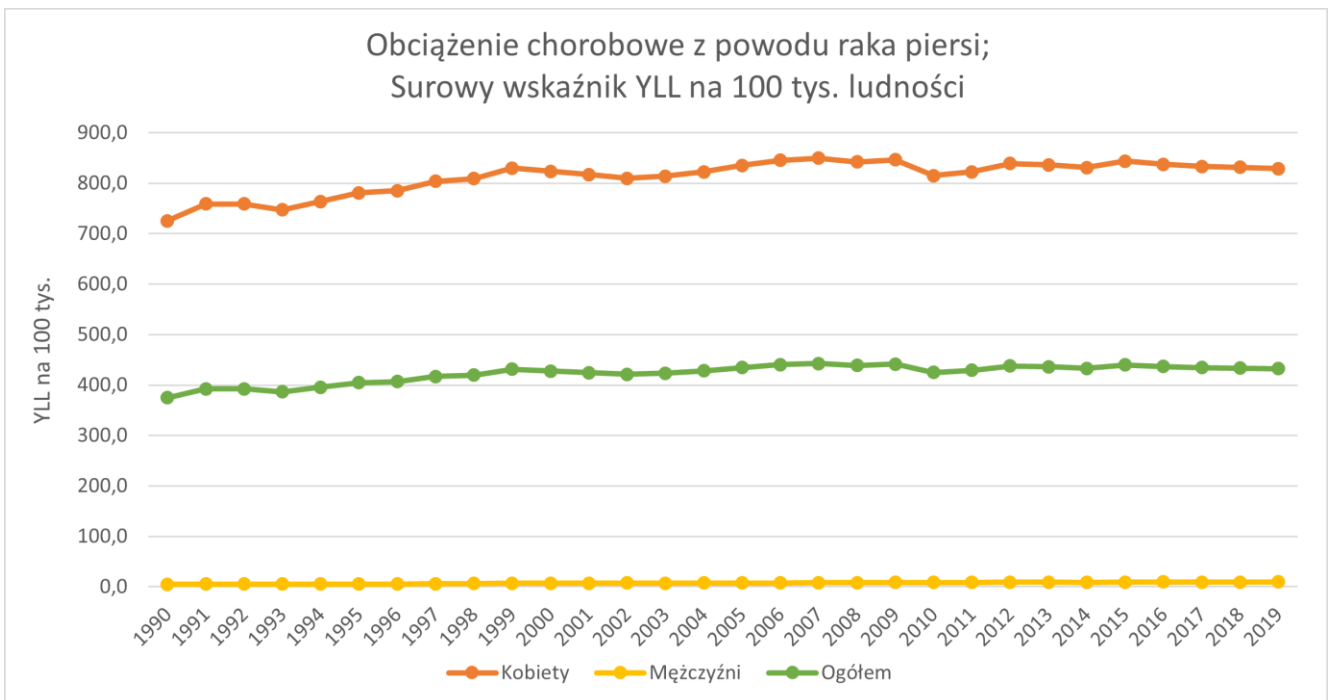
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 432,1 (344,2 - 543,8);
 - Kobiety: 828,8 (658,6 - 1 044,8);
 - Mężczyźni: 9,5 (7,4 - 12,2);



Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 27.01.2022 r.]



Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 27.01.2022 r.]

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak piersi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193 - 0,399)
	Nowotwor, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307 - 0,6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377 - 0,687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość nia w łóżku.	0,569 (0,389 - 0,727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,57 (0,391 - 0,727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,591 (0,414 - 0,743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,631 (0,456 - 0,782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem piersi

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	164 318,1 (130 565,1 - 207 130,7)	1 775,8 (1 371,1 - 2 261,2)	166 094,0 (132 296,3 - 208 995,0)
DALY	176 815,1 (142 437,4 - 220 291,4)	1 939,6 (1 514,6 - 2 439,6)	178 754,7 (144 376,4 - 222 350,6)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 27.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak piersi

Klasyfikacja ICD-10:

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka);

C50.0 Nowotwór złośliwy (brodawka i otoczka brodawki sutkowej);

C50.1 Nowotwór złośliwy (centralna część sutka);

C50.2 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna wewnętrzna sutka);

C50.3 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna wewnętrzna sutka);

C50.4 Nowotwór złośliwy (ćwiartka górna zewnętrzna sutka);

C50.5 Nowotwór złośliwy (ćwiartka dolna zewnętrzna sutka);

C50.6 Nowotwór złośliwy (część pachowa sutka);

C50.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice sutka);

C50.9 Nowotwór złośliwy (sutek, nieokreślony).

Definicja⁴

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi (nabłonkowymi) piersi – zrazikami i przewodami - obejmują:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (ang. *usual ductal hyperplasia*, UDH);
- zmiany prekursorowe: rak przewodowy in situ (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS), rak zrazikowy in situ (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS);
- zmiany brodawkowe;
- naciekającego raka piersi.

Epidemiologia⁵

W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Tabela 4 przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności na raka piersi w Polsce w 2018 roku.

Tabela 4. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce w 2018 roku

	Współczynnik surowy (rzeczywisty)	Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej	Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej
Współczynnik zachorowalności	95,2 / 100 000	53,3 / 100 000	92,4 / 100 000
Współczynnik umieralności	34,8 / 100 000	14,7 / 100 000	33,2 / 100 000

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 06.12.2021].

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka. Istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest wiek. Zauważono wzrost zachorowalności w grupie powyżej 35. roku życia, natomiast szczyt zachorowań przypada w grupie wiekowej 50--70 lat. Do czynników powodujących większe ryzyko zachorowania można zaliczyć przede wszystkim: pierwszą miesiączkę we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. *Gail model*). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych⁶.

⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 26.

⁵ U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 06.12.2021].

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)” – Analiza weryfikacyjna*, Nr: WS.4331.2.2020, Warszawa, 23 października 2020 r., str. 27–28.

Obraz kliniczny⁷

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Rokowanie⁸

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pacy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan ER i PR; naciekanie okółguzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2; wskaźnik proliferacji Ki67; podtyp biologiczny (ang. *intrinsic subtype*).

Rak potrójnie ujemny (TNBC, *triple-negative breast cancer*) jest podtypem raka piersi charakteryzującym się brakiem receptorów steroidowych (ER - estrogenowego i PgR – progesteronowego) oraz brakiem nadekspresji HER-2. TNBC w około 80% pokrywa się z typem podstawnym (bazalnym) wg klasyfikacji molekularnej. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi. W grupie kobiet, u których stwierdza się mutacje germinalne w genie BRCA1 potrójnie negatywny rak piersi jest diagnozowany w 80-90% przypadków. TNBC częściej jest stwierdzany u młodych kobiet, poniżej 50. r.ż. Do czynników ryzyka zalicza się wczesny wiek pierwszej miesiączki, otyłość w wieku menopauzalnym, rodzinne występowanie raka piersi. Choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem – przebieg jest agresywny, wzrost guza szybki, wcześnie pojawiają się przerzuty odległe (głównie do mózgu i płuc), a choroba nawraca w ciągu 1 - 3 lat od diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia.^{9,10} Mediana całkowitego przeżycia wynosi 13,3 miesiąca.¹¹

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Trodelvy oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym IMMU-132-05 (ASCENT).

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej według ChPL Trodelvy oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Trodelvy	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<u>Wskazania do stosowania:</u> Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i> , mTNBC), którzy wcześniej	<u>Kryteria włączenia (fragment):</u> 1. Kobieta lub mężczyzna w wieku ≥ 18 lat, którzy byli w stanie zrozumieć i udzielić pisemnej świadomej zgody. 2. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone TNBC (ujemny receptor estrogenowy [ER-], receptor progesteronowy [PR-] i HER2-ujemny [HER2-]) według kryteriów

⁷ Ibidem, str. 29.

⁸ Ibidem, str. 29.

⁹ Nowacka-Zawisza M., Krajewska W.M., Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne, Postepy Hig Med Dosw (online), 2013; 67: 1090-1097

¹⁰ Ryś-Bednarska M. i Romanowicz H., Nowotwory Journal of Oncology, 2012, volume 62, number 6, 450–454

¹¹ Kassam F. i współpr., Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design, Clin Breast Cancer, 2009 Feb;9(1):29-33

Kryteria wg ChPL Trodelvy	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p>otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas 2-(N-morfolino)-etanosulfonowy (MES), polisorbitat 80 (E433), trehaloza dwuwodna.</p> <p>Sacytuzumabu gowitekanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia sacytuzumabem gowitekanem. Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, ponieważ ze względu na jego mechanizm działania może on powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu.</p> <p>W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. W trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.</p> <p>W trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu należy zaprzestać karmienia piersią.</p> <p>Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gdy bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu; - gorączki neutropenicznej; - biegunki stopnia 3.-4. w czasie zaplanowanego leczenia, - wystąpienia nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4. w momencie zaplanowanego podania leczenia, - umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi > 1,5 GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AIAT > 3 GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AIAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby). <p>Jednocześnie przed podaniem infuzji zaleca się zastosowanie premedykacji, w tym podanie leków przeciwgorączkowych, leków blokujących receptory H1 oraz H2 lub kortykosteroidów (np. 50 mg hydrokortyzonu lub odpowiednika podanego doustnie lub dożylnie).</p> <p>Dodatkowo w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting CINV) zaleca się zastosowanie zapobiegawczego leczenia przeciwwymiotnego w postaci dwóch lub trzech produktów leczniczych [np. deksametazonu z antagonistą</p>	<p>Amerykańskiego Towarzystwa Onkologów Klinicznych (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) w ostatniej biopsji lub innej próbce patologicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrójnie negatywny został zdefiniowany jako <1% ekspresji dla ER i PR oraz HER2- przez hybrydyzację in-situ. <ol style="list-style-type: none"> 3. Choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana (pacjenci z miejscowo zaawansowanym TNBC mogli zostać zakwalifikowani ze zmianą nr 4 do protokołu (maj 2018)). 4. Choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) zgodnie z RECIST 1.1. Choroba tyko w zakresie kości nie była uważana za mierzalną i nie była dozwolona. 5. MRI mózgu wykonane dla pacjentów z przerzutami do mózgu; pacjent musi mieć stabilną chorobę ośrodkowego układu nerwowego od co najmniej 4 tygodni, przy czym stan stabilny zdefiniowano następująco: <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze miejscowe leczenie radioterapią, chirurgią lub chirurgią stereotaktyczną • Obrazowanie – stabilny lub zmniejszający się rozmiar po takim miejscowym leczeniu • Klinicznie stabilne oznaki i objawy (Definicja stabilnej choroby OUN została dodana ze zmianą 4 (maj 2018).) • ≥ 2 tygodnie od odstawienia leków przeciwpadaczkowych • Kortykosteroidy (w razie potrzeby) – dawka była stabilna lub zmniejszała się przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją. Dawka steroidu wynosiła ≤20 mg prednizonu/prednizolonu na dobę lub odpowiednika innego steroidu. 6. Co najmniej 2 tygodnie po podaniu ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dużych dawkach (dozwolone były kortykosteroidy w małych dawkach ≤20 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę, pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 4 tygodnie). 7. Oporny lub nawrotowy po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach, w tym taksanie w dowolnym schemacie (ang. in any setting). Pacjenci, którzy mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali taksanów, kwalifikowali się do badania IMMU-132-05. Wcześniejsze leczenie uzupełniające lub neoadiuwantowe w przypadku bardziej ograniczonej choroby kwalifikowane było jako jeden z wymaganych wcześniejszych schematów, jeśli rozwój nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii. 8. Kwalifikuje się do 1 z opcji chemioterapii dla TPC (erybulina, kapecytabina, gemcytabina lub winorelbina) zgodnie z oceną badacza. 9. Status ≤1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Średnia długość życia ≥3 miesiące. 10. Odpowiednie wyniki hematologiczne bez wspomaganie transfuzją (hemoglobina >9 g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii >1500 komórek/μl; płytki krwi >100 000 komórek/μl). 11. Prawidłowa czynność nerek i wątroby zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> • Klirens kreatyniny >60 ml/min • Bilirubina ≤1,5 X GGN • AST i ALT ≤2,5X GGN lub ≤5X GGN, jeśli znane są przerzuty do wątroby • Abumina w surowicy ≥3 g/dl 12. Cała toksyczność w momencie włączenia do badania stopnia ≤ 1. według Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, z wyjątkiem łysienia i ≤ 2. stopnia neuropatii obwodowej. 13. Uczestnik ukończył wszystkie wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe przeciwciałami musi zostać zakończone co najmniej 3 tygodnie przed randomizacją. 14. Wcześniejsze podanie leków badanych było dopuszczalne, pod warunkiem zakończenia przyjmowania w powyższych ramach czasowych. 15. Przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłuższa w opinii badacza. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 2. Kobiety w wieku rozrodczym lub płodni mężczyźni, którzy nie chcą stosować wysoce skutecznej antykoncepcji podczas badania i do 3 miesięcy po przerwaniu leczenia u kobiet w wieku rozrodczym i 6 miesięcy u mężczyzn po ostatnim podaniu leku badanego. 3. Choroba Gilberta. 4. Pacjenci z wcześniejszymi nowotworami złośliwymi musieli mieć co najmniej 3-letni okres wolny od choroby (nieczerniakowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ kwalifikowały się).

Kryteria wg ChPL Trodelvy	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p>receptora 5-hydroksytryptaminy 3 (5-HT3) lub antagonisty receptora neurokininy 1 (NK-1) oraz innych produktów leczniczych, jak wskazano].</p> <p><u>Z badania wyłączeni byli pacjenci:</u></p> <p>z rozpoznaniem zespołem Gilberta, chorobą wyłączenie kości, potwierdzoną niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, aktywną przewlekłą zapalną chorobą jelit lub perforacją przewodu pokarmowego, zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, pacjenci, którzy w okresie 30 dni otrzymali żywą szczepionkę lub którzy wcześniej przyjmowali irynotekan.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. HIV pozytywny; pozytywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. 6. Historia dowolnego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • Otrzymany wcześniej irynotekan (wwaga: wprowadzony wraz ze zmianą 4) • Niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub zastoinowa niewydolność serca występująca w ciągu 6 miesięcy od randomizacji lub klinicznie istotna arytmia serca (inna niż stabilne migotanie przedsionków) wymagająca leczenia przeciwwarytmicznego • Klinicznie istotna czynna przewlekła obturacyjna choroba płuc lub inna przewlekła choroba układu oddechowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obecna w ciągu 6 miesięcy od randomizacji • Klinicznie istotne krwawienie, niedrożność jelit lub perforacja przewodu pokarmowego w ciągu 6 miesięcy od randomizacji 7. Zakażenie wymagające dożylnego podania antybiotyku w ciągu 1 tygodnia od randomizacji. 8. Aktywna przewlekła choroba zapalna jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna). 9. Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od randomizacji (zmiana 4). 10. Gwałtowne pogorszenie podczas badania przesiewowego przed randomizacją (np. znaczna zmiana stanu sprawności, $\geq 20\%$ spadek stężenia albumin w surowicy, niestabilne objawy bólowe wymagające modyfikacji w postępowaniu przeciwbólowym) (poprawka 4). 11. Inne współistniejące schorzenia medyczne lub psychiatryczne, które w opinii Badacza prawdopodobnie zakłócałyby interpretację badania lub uniemożliwiałyby ukończenie procedur badania i badań kontrolnych.

Źródło: ChPL Trodelvy, EMA Assessment report Trodelvy

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- European Society For Medical Oncology, <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.01.2022 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)¹², 2018, Polska, http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTO_K_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf [data dostępu: 20.01.2022]</p>	<p>Rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2-ujemny:</p> <p>Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CHT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. Sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności.</p> <p>W rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę, pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat.</p> <p>Względnie dobry paliatywny efekt można uzyskać przy zastosowaniu metronomicznej CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny.</p> <p>U chorych na trójjemnego raka piersi po wcześniejszej uzupełniającej CHT z udziałem antracyklin i ewentualnie taksoidów, karboplatyna i docetaksel charakteryzują się podobną skutecznością przy lepszej tolerancji karboplatyny, natomiast w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją <i>BRCA</i> zastosowanie karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi.</p> <p>Rekomendacje</p> <p>U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B).</p> <p>Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B).</p> <p>U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) (II, B).</p> <p>W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).</p> <p>U chorych na trójjemnego raka lub raka na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).</p> <p><i>1. Jakość naukowych dowodów</i> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><i>2. Kategorie rekomendacji</i> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p>European School of Oncology - European Society For Medical</p>	<p>Potrójnie ujemny zaawansowany rak piersi (Advanced Breast Cancer - ABC)</p> <p>U pacjentów z potrójnie ujemnym ABC (niezależnie od statusu <i>BRCA</i>) wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksanów w leczeniu (neo)adjuwantowym, karboplatyna wykazała porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z docetakselem stąd jest ważną opcją leczenia. (I/A, konsensus 91%)</p>

¹² Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. et al., Breast cancer, Oncol Clin Pract 2018

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Oncology (ESO-ESMO)¹³, 2020, Europa, https://www.annalsofcolony.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942460-3 [data dostępu: 20.01.2022]</p>	<p>W przypadku potrójnie ujemnego ABC niepowiązanego z BRCA nie ma danych potwierdzających inne lub specyficzne zalecenia dotyczące ChT, poza platyną. Dlatego wszystkie zalecenia ChT dotyczące choroby HER2-ujemnej dotyczą również potrójnie ujemnego ABC. (I/A konsensus 98%)</p> <p>Receptor androgenowy (AR) jest potencjalnym celem w potrójnie ujemnym ABC. Nie ma jednak znormalizowanych metod oznaczania AR. Ograniczone dane sugerują niski poziom skuteczności antagonistów AR, takich jak bikalutamid i enzalutamid. Obecnie środki te nie powinny być stosowane w rutynowej praktyce klinicznej. Potrzebne są dalsze, decydujące badania, a wysiłki badawcze muszą być kontynuowane w celu optymalizacji i standaryzacji oznaczania AR. (II/D konsensus 85%)</p> <p>Atezolizumab + nab-paklitaksel jest opcją leczenia pierwszego rzutu w przypadku PD-L1-dodatniego i potrójnie ujemnego ABC, de novo lub co najmniej 12 miesięcy od (neo)adjuwantowej ChT. (I/B konsensus 95%)</p> <p>Monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego w późniejszych liniach w przypadku potrójnie ujemnego ABC nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi. (I/E konsensus 89%)</p> <p>Immunoterapia z inhibitorem punktów kontrolnych jakiegokolwiek biologicznego podtypu ABC nie powinna być stosowana w rutynowej praktyce klinicznej poza badaniami klinicznymi. Kilka trwających badań ocenia rolę tego rodzaju leczenia we wszystkich podtypach ABC. (III/D konsensus 85%).</p> <p>Sacytuzumab gowitekan-hziy wykazał obiecującą aktywność w zaawansowanych liniach leczenia potrójnie ujemnego ABC w badaniu I/II fazy obejmującym 108 pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 2-10 terapii z powodu choroby przerzutowej. Jednak do potwierdzenia skuteczności i ustalenia roli tego środka w leczeniu potrójnie ujemnego ABC potrzebne są wyniki badań III fazy.</p> <p>Dziedziczny ABC:</p> <p>U pacjentów z potrójnie ujemnym ABC związanym z gBRCA (germlineBRCA, mutacja zarodkowa BRCA) lub ABC z hormonoopornością, wcześniej leczonych antracykliną z taksanem lub bez (w leczeniu uzupełniającym i/lub z przerzutami), schemat platyny jest preferowaną opcją ChT, jeśli nie był wcześniej podawany. Wszystkie inne zalecenia ChT są podobne do zaleceń dotyczących sporadycznego ABC. (I/A, konsensus 86%)</p> <p>W przypadku pacjentów z mutacją gBRCA, pojedynczo stosowany PARPi (olaparib lub talazoparib) jest preferowaną opcją leczenia dla osób z potrójnie ujemnym ABC. (I/A konsensus 78%)</p> <p><i>Poziomy dowodów</i> <i>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i> <i>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</i> <i>III Prospektywne badania kohortowe</i> <i>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i> <i>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Stopnie zaleceń</i> <i>A Silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</i> <i>B Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i> <i>C Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie</i> <i>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane</i> <i>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁴, 2022, USA,</p>	<p>Rekomendacje kat. 2A, chyba że inaczej wskazano</p> <p>Nawracający nieoperacyjny (lokalny lub regionalny) rak piersi lub stadium IV (M1) – potrójnie ujemny</p>

¹³ Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et. al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5), 2020 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd

¹⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 2.2022 – December 20, 2021

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [data dostępu: 20.01.2022]	<p>Terapia systemowa (prowadzona do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w przypadku wystąpienia – zmiana na inny ze wskazanych schematów).</p> <p>Preferowane schematy: Antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna), taksany (paklitaksel), antymetabolity (gemcytabina, kapecytabina), inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina), sacytuzumab gowitekan-hziy (dla dorosłych pacjentów z przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 w przypadku choroby przerzutowej), platyny (dla TNBC i zarodkowych mutacji BRCA 1/2: karboplatyna, cisplatyna), w przypadku zarodkowych mutacji BRCA 1/2 dodatkowo terapia celowana (olaparyb, talazoparyb; kat. 1), w przypadku PD-L1 pozytywnych TNBC preferowana jako pierwsza linia leczenia terapia celowana: pembrolizumab + ChT (kompleks albuminy z paklitakselem, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna; kat.1)</p> <p>Dodatkowe schematy” cyklofosamid, docetaksel, kompleks albuminy z paklitakselem, epirubicyna, iksabepilon</p> <p>Przydatne w wybranych stanach (tj. masywny rozsiew, szybko postępująca choroba) AC (doksorubicyna/cyklofosamid), EC (epirubicyna/cyklofosamid), CMF (cyklofosamid/metotreksat/fluorouracyl), docetaksel/kapecytabina, GT (gemcytabina/paklitaksel), gemcytabina/karboplatyna, karboplatyna+paklitaksel lub kompleks albuminy z paklitakselem.</p> <p>Wielu pacjentów będzie kandydatami do wielu linii leczenia łagodzących skutki zaawansowanego raka piersi. Przy każdej kolejnej ocenie klinicyści powinni ocenić wartość trwającego leczenia, ryzyko i korzyści dodatkowej linii leczenia, stanu sprawności pacjenta, jego preferencji poprzez wspólne podejmowanie decyzji.</p>

PODSUMOWANIE:

Sacytuzumab gowitekan jest rekomendowany przez NCCN w terapii potrójnie ujemnego przerzutowego TNBC, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 linię w przypadku choroby przerzutowej. Równocześnie wskazane są inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których stosowanie w ramach kolejnych linii powinno być każdorazowo ocenione z uwzględnieniem dotychczasowej terapii oraz ryzyka i korzyści nowej linii leczenia.

Wytyczne ESO-ESMO wskazują, że sacytuzumab gowitekan wykazał w badaniach klinicznych I/II fazy efekty w zaawansowanych liniach leczenia potrójnie ujemnego raka piersi, jednak do potwierdzenia skuteczności potrzebne są wyniki badań III fazy. Wytyczne PTOK nie uwzględniają ocenianej technologii.

Należy podkreślić, że wytyczne ESO-ESMO oraz PTOK zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Trodelvy przez EMA.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Trodelvy oraz substancja czynna sacytuzumab gowitekan nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania: potrójnie ujemny rak piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT
297/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku	Trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/297/ORP/U_54_447_21122020_o_344_Lynparza_olaparyb_RDTL_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50).
	Opinia nr 169/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/297/REK/169_2020_Lynparza.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
198/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 234/2020 z dnia 21 września 2020 roku	Przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/198/ORP/U_38_305_21092020_o_234_Abraxane_nab-paklitaksel_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Abraxane (nabpaklitaksel), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, fio ka á 100 mg, we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z atezolizumabem.
	Opinia nr 117/2020 z dnia 23 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z atezolizumabem	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/198/REK/OpiniaRDTLnr117_2020Abraxane.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z atezolizumabem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
197/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 235/2020 z dnia 21 września 2020 roku	Przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nabpaklitakselem	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/197/ORP/U_38_306_21092020_o_235_Tecentriq_atezolizumab_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 840 mg/14 ml, we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) – w ramach terapii skojarzonej z nab-paklitakselem.
	Opinia nr 118/2020 z dnia 23 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii	Przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nabpaklitakselem	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/197/REK/OpiniaRDTLnr118_2020Tecentriq.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Medycznych i Taryfikacji			Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: przerzutowy, trójjemny rak piersi (ICD-10: C50.9) w terapii skojarzonej z nab-paklitakselem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 26.01.2022]

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Wg EPAR¹⁵ terapie celowane przyniosły korzyści pacjentkom z innymi podtypami raka piersi i dostępnych jest kilka terapii celowanych w przypadku raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) i HER2-dodatnim; jednak sekwencyjna chemioterapia jednoskładnikowa pozostaje standardem leczenia pacjentów z mTNBC. Nie ma preferowanego lub standardowego schematu leczenia i na ogół pacjenci otrzymują najpierw standardowe schematy chemioterapii zawierające taksany i/lub antracykliny. Jednakże u większości pacjentów dochodzi do progresji choroby po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu i standardowe opcje terapeutyczne ograniczają się do chemioterapii (np. kapecytabina, gemcytabina, winorelbina lub paklitaksel związany z albuminami, a także schematy skojarzone dla pacjentów, u których występuje masywny rozsiew choroby nowotworowej (ang. visceral crisis)). Standardowa chemioterapia wiąże się z niskim odsetkiem odpowiedzi (10 do 15%) i krótkim czasem przeżycia bez progresji (PFS) (2 do 3 miesiące) wśród pacjentów z wcześniej leczonym mTNBC. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentek z tą postacią raka piersi nie zmieniło się w ciągu ostatnich 20 lat, a pacjentki z mTNBC nadal mają znacznie gorsze OS w porównaniu z ich odpowiednikami z przerzutowym rakiem piersi. W przypadku pacjentów, u których guzy są dodatnie pod względem PD-L1 (ang. programmed death-ligand 1), atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem został zatwierdzony do leczenia mTNBC, podczas gdy inhibitory polimerazy poliadenozynodifosforanowo-rybozy (PARPi), olaparyb i talazoparyb dla pacjentów z TNBC, którzy są nosicielami mutacji zarodkowej BRCA 1 lub 2 i byli wcześniej leczeni chemioterapią. Możliwości leczenia są ograniczone w przypadku pacjentów, którzy otrzymali 2 lub więcej schematów w leczeniu przerzutów, co podkreśla potrzebę rozwoju opcji terapeutycznych dla tych pacjentów.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - taksany (*taxane*);
 - antracykliny (*anthracycline*);
 - kapecytabina (*capecitabine*);
 - gemcytabina (*gemcitabine*);
 - winorelbina (*vinorelbine*);
 - paklitaksel związany z albuminami (*albumin-bound paclitaxel*);

pacjenci mTNBC z dodatnimi guzami pod względem PD-L1:

- atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem (*atezolizumab in combination with nab-paclitaxel*);

pacjenci z TNBC, którzy są nosicielami mutacji zarodkowej BRCA 1 lub 2 i byli wcześniej leczeni chemioterapią:

- olaparyb (*olaparib*);
- talazoparyb (*talazoparib*);

¹⁵ EMA, EPAR Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.01.2022]

-
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:

preferowane schematy:

- doksorubicyna (*doxorubicin*);
- liposomalna doksorubicyna (*liposomal doxorubicin*);
- paklitaksel (*paclitaxel*);
- gemcytabina (*gemcitabine*);
- kapecytabina (*capecitabine*);
- winorelbina (*vinorelbine*);
- erybulina (*eribulin*);
- karboplatyna (*carboplatin*) (w TNBC z zarodkowymi mutacjami BRCA 1/2);
- cisplatyna (*cisplatin*) (w TNBC z zarodkowymi mutacjami BRCA 1/2);
- pembrolizumab z chemioterapią (kompleks albuminy z paklitakselem, paklitakselem lub gemcytabina i karboplatyna) (*pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel or gemcitabine and carboplatin)*) - w PD-L1 pozytywnych TNBC;
- atezolizumab + nab-paklitaksel (*atezolizumab + nad-paclitaxel*) - w PD-L1 pozytywnych TNBC,
- w przypadku zarodkowych mutacji BRCA 1/2 dodatkowo terapia celowana: olaparyb (*olaparib*), talazoparyb (*talazoparib*);
- sacytuzumab gowitekan (*sacituzumab govitecan*) (w TNBC, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 linię w przypadku choroby przerzutowej);

dodatkowe schematy:

- cyklofosfamid (*cyclophosphamide*);
- docetaksel (*docetaxel*);
- kompleks albuminy z paklitakselem (*albumin-bound paclitaxel*);
- epirubicyna (*epirubicin*);
- iksabepilon (*ixabepilone*);

w wybranych stanach (tj. masywny rozsiew, szybko postępująca choroba)

- AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) (*doxorubicin/cyclophosphamide*);
- EC (epirubicyna/cyklofosfamid) (*epirubicin/cyclophosphamide*);
- CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl) (*cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil*);
- docetaksel/kapecytabina (*docetaxel/capecitabine*);
- GT (gemcytabina/paklitaksel) (*gemcitabine/paclitaxel*);
- gemcytabina/karboplatyna (*gemcitabine/carboplatin*);
- karboplatyna+paklitaksel lub kompleks albuminy z paklitakselem (*carboplatin + paclitaxel or albumin-bound paclitaxel*).

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego:

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne. W badaniu rejestracyjnym IMMU-132-05 ramię kontrolne stanowiły kapecytabina (*capecitabine*), gemcytabina (*gemcitabine*), winorelbina (*vinorelbine*) lub erybulina (*eribulin*).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.¹⁶ we wskazaniu rak piersi refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
 - *Cyclophosphamidum* - Nowotwory złośliwe
 - *Methotrexatum* - Nowotwory złośliwe
- w ramach programu lekowego: brak
- w ramach chemioterapii:
 - *Capecitabinum* - C.5.a
 - *Gemcitabinum* - C.28
 - *Vinorelbinum* - C.63
 - *Paclitaxelum* - C.47
 - *Doxorubicinum* - C.20
 - *Doxorubicinum (Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum)* - C.21.a
 - *Doxorubicinum (Doxorubicinum liposomanum pegylatum)* - C.22
 - *Doxorubicini hydrochloridum* - C.20
 - *Carboplatinum* - C.6
 - *Cisplatinum* - C.11
 - *Cyclophosphamidum* - C.13
 - *Docetaxelum* - C.19
 - *Epirubicini hydrochloridum* - C.23
 - *Methotrexatum* - C.41
 - *Fluorouracilum* - C.26

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

W wytycznych NCCN nie podano jednego, głównego komparatora dla ocenianej substancji. Wskazuje się na różne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których stosowanie w ramach kolejnych linii powinno być każdorazowo ocenione z uwzględnieniem dotychczasowej terapii oraz ryzyka i korzyści jakie niesie ze sobą nowa linia leczenia.

Wg Obwieszczenia, spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w ramach chemioterapii refundowane leki obejmują: kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę, paklitaksel, doksorubicynę, doksorubicynę liposomalną, chlorowoderek doksorubicyny, karboplatinę, cisplatinę, cyklofosfamid, docetaksel, chlorowoderek epirubicyny, metotreksat, fluorouracyl, a w ramach refundacji aptecznej: cyklofosfamid i metotreksat.

Spośród substancji zastosowanych w ramieniu kontrolnym w badaniu rejestracyjnym, w Polsce w ramach chemioterapii finansowane są kapecytabina, gemcytabina i winorelbina. Erybulina nie jest refundowana.

PODSUMOWANIE:

Sacytuzumab gowitekan jest rekomendowany przez NCCN w terapii potrójnie ujemnego przerzutowego TNBC, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 linię w przypadku choroby przerzutowej. Zgodnie z Obwieszczeniem nie jest on refundowany w Polsce. Do refundowanych leków należą cytostatyki stosowane w różnych schematach.

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.01.2022 r.]

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC) jest podtypem raka piersi charakteryzującym się brakiem receptorów steroidowych (ER - estrogenowego i PgR – progesteronowego) oraz brakiem nadekspresji HER-2 i stanowi około 15% inwazyjnych raków piersi. TNBC występuje częściej u młodszych kobiet niż u starszych oraz u osób rasy czarnej niż u osób innych ras i grup etnicznych. Inne czynniki ryzyka zachorowania to obecność mutacji genu BRCA (80-90% przypadków TNBC w grupie kobiet z mutacją w genie BRCA1), stan przedmenopauzalny, otyłość, rodzinne występowanie raka piersi oraz liczba porodów i wiek kobiety w pierwszej ciąży.¹⁷ Choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem – przebieg jest agresywny, wzrost guza szybki, wczesnie pojawiają się przerzuty odległe (głównie do mózgu i płuc), a choroba nawraca w ciągu 1 - 3 lat od diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia.^{18,19} Mediana całkowitego przeżycia wynosi 13,3 miesiąca.²⁰

Zgodnie z danymi GBD, szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem piersi wynosi 432,1 (344,2-543,8) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z rakiem piersi: 465,1 (375,6-578,5) na 100 tys.

Wytyczne NCCN, rekomendują sacytuzumab gowitekan w terapii potrójnie ujemnego przerzutowego TNBC, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 linię w przypadku choroby przerzutowej. Równocześnie wskazane są inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których stosowanie w ramach kolejnych linii powinno być każdorazowo ocenione z uwzględnieniem dotychczasowej terapii oraz ryzyka i korzyści nowej linii leczenia. Wytyczne ESO-ESMO wskazują, że sacytuzumab gowitekan wykazał w badaniach klinicznych I/II fazy efekty w zaawansowanych liniach leczenia potrójnie ujemnego raka piersi, jednak do potwierdzenia skuteczności potrzebne są wyniki badań III fazy. Wytyczne PTOK nie uwzględniają ocenianej technologii. Należy podkreślić, że wytyczne ESO-ESMO oraz PTOK zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Trodelvy przez EMA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w ramach chemioterapii raka piersi refundowane leki obejmują: kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę, paklitaksel, doksorubicynę, doksorubicynę liposomalną, chlorowoderek doksorubicyny, karboplatynę, cisplatynę, cyklofosfamid, docetaksel, chlorowoderek epirubicyny, metotreksat, fluorouracyl, a w ramach refundacji aptecznej: cyklofosfamid i metotreksat.

¹⁷ EMA, EPAR Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 25.01.2022]

¹⁸ Nowacka-Zawisza M., Krajewska W.M., Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne, Postepy Hig Med Dosw (online), 2013; 67: 1090-1097

¹⁹ Ryś-Bednarska M. i Romanowicz H., Nowotwory Journal of Oncology, 2012, volume 62, number 6, 450–454

²⁰ Kassam F. i współpr., Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design, Clin Breast Cancer, 2009 Feb;9(1):29-33

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 27.01.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „TROP-2”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem jest potrójnie ujemny rak piersi.

Tabela 8. Monitorowanie horyzontu (produkty w fazie przygotowania, ang. *product pipeline*)

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	(Planowana) data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
(E1)-3	-	Gilead Sciences, Inc. (GILD)	Rak piersi	Przeciwciało monoklonalne	zawieszony	0%	n.d.	b.d.	-
1R-(E1)-(E1)	-	Gilead Sciences, Inc. (GILD)	Rak piersi	Przeciwciało monoklonalne	zawieszony	0%	n.d.	b.d.	-
DS-1062	datopotamab deruxtecian	Daiichi Sankyo Co., Ltd. (4568)	Rak piersi	Przeciwciało monoklonalne	III	44%	b.d.	dożylnie (i.v.)	-
GQ-1003	-	GeneQuantum Healthcare (Suzhou) Co., Ltd.	Rak piersi	Mała cząsteczka	b. przedkliniczne	0%	b.d.	b.d.	-
Trodely	sacituzumab govitecan-hziy	Gilead Sciences, Inc. (GILD)	Rak piersi	Przeciwciało monoklonalne	zatwierdzony	100%	04.2020	i.v.	Analiza wyników badania klinicznego: 19.09.2020
Triple Negative BC "608"	-	Bristol Myers Squibb Company (BMY)	Rak piersi	nieokreślony	zawieszony	0%	n.d.	b.d.	-
TNBC CAR T-Cell Therapy	n.d.	OncoSec Medical Incorporated (ONCS)	Rak piersi	komórkowy	zawieszony	0%	n.d.	b.d.	-
ESG-401 (TROP-2 ADC)	-	Escugen Biotechnology Co, Ltd	Guzy lite	Przeciwciało monoklonalne	IND (Investigational new drug application)	0%	n.d.	b.d.	Data złożenia wniosku IND: 10.2021

Data przygotowania zestawienia: 27.01.2022

Źródło opracowanie AOTMiT na podstawie: BioMedTracker Pharma. Intelligence database.²¹

Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowane wg analityków platformy Informa; n.d. – nie dotyczy; b.d. – brak danych.

²¹ <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 27.01.2022]

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wg danych KRN w 2018r. wykryto 18 869 przypadków raka piersi (Rejestr KRN). Rak TNBC stanowi około 15- 20% wszystkich przypadków raka piersi (Ryś-Bednarska i Romanowicz, 2012; Olszewski i Pogoda, 2021). Założono, że średnio TNBC będzie występował w 17,5% przypadków. Biorąc pod uwagę powyższe dane oszacowano, że średnia liczba nowo wykrytych TNBC wyniesie ok. 3 302 ($0,175 \cdot 18\ 869$), dolna granica ok. 2 830 ($0,15 \cdot 18\ 869$), a górna 3 773 ($0,2 \cdot 18\ 869$).

Oszacowane wartości nie uwzględniają stopnia zaawansowania i wcześniejszych etapów leczenia, co wiąże się z przeszacowaniem populacji.

Tabela 9. Oszacowanie zapadalności na TNBC

	dolna granica	średnia	górna granica
zachorowania w 2018 [^]	18 869		
Odsetek TNBC ^{^^} , ^{^^^} , ^{^^^^}	0,15	0,175	0,2
oszacowania populacja	2 830	3 302	3 773

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

[^] Rejestr KRN, <http://onkologia.org.pl> [data dostępu: 20.01.2022]

^{^^} EMA, EPAR Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.01.2022]

^{^^^} Ryś-Bednarska M. i Romanowicz H., NOWOTWORY Journal of Oncology, 2012, volume 62, number 6, 450–454

^{^^^^} W. Olszewski, K. Pogoda, Potrójnie ujemny rak piersi — od diagnostyki do immunoterapii, Onkol Prakt Klin Edu 2021;7(3):182-187

4.1.1. Wyniki oszacowań

W poniższych oszacowaniach założono, że terapii będą wymagać wszyscy pacjenci.

Nowe przypadki rocznie: 3 302 (2 830 – 3 773).

Liczba osób leczonych rocznie (osobolata): 1 651 (1 415 – 1 887).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 1 651 (1 415 – 1 887).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 826 (708 – 944).

Szacowana populacja w drugim roku: 1 651 (1 415 – 1 887).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Rak TNBC stanowi od 15 do 20% wszystkich przypadków raka piersi. W 2018 r. wykryto 18 869 nowych przypadków. Oszacowana na tej podstawie średnia liczba nowo wykrytych TNBC wynosi ok. 3 302 (2 830 – 3 773). W wyliczeniach nie uwzględniono stopnia zaawansowania i wcześniejszych etapów leczenia, co może przeszacowywać wyniki. Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach przyjęto wartość oczekiwaną czasu do progresji w horyzoncie dożywotnym dla sacytuzumabu gowitekenu (6,35 miesiąca), wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu we wskazaniu leczenie 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 24.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** 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 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci 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	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	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>

5.2 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 26 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 2 publikacje. Opracowania te opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w Skuteczność i bezpieczeństwo sacytuzumabu gowitekanu oceniano w głównym badaniu rejestracyjnym IMMU-132-05 oraz w badaniu wspomagającym IMMU-132-01.

Badanie IMMU-132-05

Wyniki przedstawiono dla różnych populacji: ogólnej, uwzględniającej zarówno występowanie, jak i brak przerzutów do mózgu na początku badania, oraz odrębnie dla populacji bez przerzutów do mózgu na początku badania (BM-ve) oraz populacji z przerzutami do mózgu na początku badania (Tabela 14). Dodatkowo, część wyników przedstawiono dla różnych dat odcięcia danych (Tabela 12 i Tabela 13).

Tabela , na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

Diagram selekcji badań przedstawiono w załączniku 11.3.

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

Tabela 11. Trwające/zakończone badania kliniczne dotyczące sacytuzumabu gowitekanu stosowanego w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Phase I/II Study of IMMU-132 (hRS7-SN38 Antibody Drug Conjugate) in Patients With Epithelial Cancer (IMMU132-01)	1/2	zakończone	≥2	17.12.2012	1.03.2019	13.08.2020	515 (w tym 108 pacjentów z mTNBC)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631552	Data pierwszej publikacji: 15.03.2021
Tak	An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments (IMMU132-05; ASCENT)	3	zakończone	≥3	7.11.2017	30.03.2020	8.12.2020	529	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02574455	Data pierwszej publikacji: 22.04.2021
Nie	A Phase IIb, Single Arm, Multicenter Trial of Sacituzumab Govitecan in Chinese Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments	2	aktywne, nie rekrutuje	≥3	23.10.2020	Szacunkowa data międzyokresowa: 31.10.2021	Szacunkowa data zakończenia badania: 27.11.2022	80	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04454437	–
Nie	Open-Label Phase 1b/2 Study of Sacituzumab Govitecan-Hzyy Plus Chemoimmunotherapy for the Treatment of Subjects With Advanced Triple-Negative Breast Cancer After Prior Therapy	1/2	w trakcie rekrutacji	≥3	27.09.2021	Szacunkowa data międzyokresowa: październik 2024	Szacunkowa data zakończenia badania: październik 2028	79	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927884	–

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających substancję czynną sacytuzumab gowitekan w ocenianym wskazaniu (monoterapia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnalezione zostały 3 badania, w tym badanie rejestracyjne IMMU-132-05 (ASCENT). Żadne z powyższych badań nie było/ nie jest prowadzone w Polsce.

5.4 Badanie rejestracyjne

Skuteczność i bezpieczeństwo sacytuzumabu gowitekanu oceniano w głównym badaniu rejestracyjnym IMMU-132-05 oraz w badaniu wspomagającym IMMU-132-01.

Badanie IMMU-132-05

Wyniki przedstawiono dla różnych populacji: ogólnej, uwzględniającej zarówno występowanie, jak i brak przerzutów do mózgu na początku badania, oraz odrębnie dla populacji bez przerzutów do mózgu na początku badania (BM-ve) oraz populacji z przerzutami do mózgu na początku badania (Tabela 14). Dodatkowo, część wyników przedstawiono dla różnych dat odjęcia danych (Tabela 12 i Tabela 13).

Tabela 12. Charakterystyka i wyniki badania rejestracyjnego IMMU-132-05 (ASCENT) (DCO – 25.02.2021 r.)

Badanie		
Nazwa badania	An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments (TNBC) (ASCENT)	
Ocena siły interwencji - typ badania	faza 3, dwuramienne z grupą kontrolną, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	leczenie z wyboru lekarza (TPC, ang. treatment of physician's choice): erylubina, kapecytabina, gemcytabina lub winorelbina
	Okres obserwacji	<i>nie podano mediany czasu trwania obserwacji</i>
	Okres leczenia	Pacjenci byli leczeni do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania się z badania lub zgonu.
	Liczba pacjentów	529 (gr. badana: 267, gr. kontrolna: 262)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	PFS według BICR dla łącznej populacji, w tym wszystkich pacjentów z przerzutami i bez przerzutów do mózgu (populacja ITT)	
	Liczba pacjentów – analiza ogólnej populacji: z i bez przerzutów do mózgu: sacytuzumab gowitekan: 267, TPC: 262	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,41
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,33
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,52
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	4,8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	1,7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 1,7 miesiąca w grupie z TPC. Liczba zdarzeń: gr. bad.: 191 (71.5%), gr. kontr.: 171 (65.3%)	
Punkt końcowy 2	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) (populacja ITT)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	OR
	Wartość	10,99
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,66
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	21,36
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	ORR (CR or PR): 83 (31.1%)
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 25.6
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 37.0
	Wartość w ramieniu komparatora	ORR (CR or PR): 11 (4.2%)
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2.1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7.4
	Opis	Ramię z SG: Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%): 83 (31) Ramię z TPC: Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%): 11 (4)
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) (populacja ITT)	
	Drugorzędowy	

Parametr statystyczny	HR
Wartość	0,51
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,42
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,63
Wartość p	< 0,0001
Wartość w ramieniu interwencji	11,8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	6,9
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	Mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 6,9 miesiąca w grupie z TPC. Liczba zdarzeń: gr. bad.: 201 (75.3%), gr. kontr.: 222 (84.7%)

Dodatkowe informacje dot.

1. Głównym celem badania było porównanie skuteczności SG z leczeniem z wyboru lekarza (TPC) mierzonej ocenianym niezależnie przeżyciem bez progresji choroby (PFS) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC wcześniej leczonych co najmniej 2 schematami chemioterapii ogólnoustrojowej w przypadku choroby nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami i bez przerzutów do mózgu na początku badania.

TPC określał badacz przed randomizacją, wybierając jeden z poniższych jednoskładnikowych schematów leczenia: erybulina (n=139), kapecytabina (n=33), gemcytabina (n=38) lub winorelbina (chyba, że u pacjenta występowała neuropatia stopnia ≥ 2 , n=52).

2. Dawkowanie: grupa otrzymująca sacytuzumab gowitekanu: 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniu 1. oraz dniu 8. 21-dniowego cyklu leczenia, lub, grupa otrzymująca TPC: dawkowanie ustalano na podstawie powierzchni ciała oraz zgodnie z zatwierdzoną informacją o produkcie:

- erybulina (n=139): 1,4 mg/m² powierzchni ciała [Ameryka Północna] lub 1,23 mg /m² [Europa] dożylnie w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu,
- winorelbina (n=52): 25 mg /m² dożylnie w 1. dniu tygodnia,
- gemcytabina (n=38): 800-1200 mg /m² dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu,
- kapecytabina (n=33): 1000-1250 mg /m² doustnie dwa razy dziennie w dniach od 1. do 14. 21-dniowego cyklu.

3. Pacjenci byli stratyfikowani podczas randomizacji według liczby wcześniejszych schematów chemioterapii w chorobie zaawansowanej (2-3 vs. >3), obecności znanych przerzutów do mózgu w momencie włączenia do badania (tak/nie) oraz regionu geograficznego (Ameryka Północna vs. reszta świata).

4. Analiza

EPAR:

– Zaplanowano, że podstawową analizowaną populacją pod kątem skuteczności będzie podgrupa populacji ITT bez przerzutów do mózgu na początku badania, zwana populacją BM-ve, zdefiniowaną jako wszyscy pacjenci zrandomizowani.

– Populacja ITT została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do badania. Dane zostały przeanalizowane w populacji ITT po przetestowaniu pierwotnej hipotezy dotyczącej populacji BM-ve

ChPL:

– Analiza pierwotna obejmowała 235 pacjentów z BMNeg (BM-ve) w grupie przyjmującej sacytuzumab gowitekan oraz 233 pacjentów z BMNeg w grupie otrzymującej TPC. Analiza ogólnej populacji obejmowała 267 pacjentów w grupie przyjmującej sacytuzumab gowitekan oraz 262 pacjentów w grupie otrzymującej TPC.

5. Charakterystyka początkowa populacji ogólnej (z i bez przerzutów do mózgu) (n=529):

- mediana wieku 54 lata (zakres: od 27 do 82 lat) oraz 81% w wieku <65 lat;
- 99,6% stanowiły kobiety;
- 79% stanowiła rasa biała; 12% stanowiła rasa czarna;
- mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wynosiła 4; 69% pacjentów otrzymało wcześniej od 2 do 3 chemioterapii; 31% otrzymało wcześniej >3 chemioterapii;

Najczęściej stosowanymi wcześniejszymi schematami chemioterapii były: cyklofosfamid (83%), antracyklina (83%), w tym dokсорubicyna (53%), paklitaksel (78%), karboplatyna (65%), kapecytabina (67%), gemcytabina (36%), docetaksel (35%) oraz erybulina (33%). Łącznie 29% pacjentów otrzymywało wcześniej terapię PD-1/PD-L1. 13% pacjentów w grupie otrzymującej sacytuzumab gowitekan w ogólnej populacji otrzymało wcześniej wyłącznie 1 linię terapii systemowej w związku z przerzutami.

- 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.
- u wszystkich pacjentów stan sprawności w skali ECOG był równy 0 (43%) lub 1 (57%).
- mediana czasu od rozpoznania stadium 4. do momentu włączenia do badania wyniosła 16,2 miesiąca (zakres: od -0,4 do 202,9 miesiąca).

Do badania kwalifikowali się pacjenci ze stabilnymi przerzutami do mózgu (wcześniej leczenia, bez progresji choroby, nieprzyjmujący przeciwdrgawkowych produktów leczniczych oraz przyjmujący stałą dawkę kortykosteroidów przez co najmniej 2 tygodnie).

Wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa w przypadku bardziej ograniczonej choroby kwalifikowała się jako jeden z wymaganych uprzednich schematów, jeśli nastąpił rozwój nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w okresie 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni taksanem na adjuwantowym, neoadjuwantowym lub zaawansowanym stadium choroby, chyba że mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali taksanów. Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. poly-ADP ribose polymerase, PARP) były dopuszczone jako jedna z dwóch wcześniejszych chemioterapii w przypadku pacjentów z udokumentowaną mutacją BRCA1/BRCA2 linii zarodkowej.

OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

ChPL Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02574455>

Tabela 13. Wyniki badania rejestracyjnego IMMU-132-05 (ASCENT) (DCO – 11.03.2020 r.)

Badanie		
Charakterystyka badania	Okres obserwacji	W dniu odcięcia danych 11 marca 2020 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 10,6 miesiąca dla uczestników w ramieniu SG w porównaniu z 6,3 miesiąca w ramieniu TPC (populacja ITT).
	Okres leczenia	Pacjenci byli leczeni do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.
	Liczba pacjentów	Populacja ogólna: 529 (gr. badana: 267, gr. kontrolna: 262) Populacja BM-ve: 468 (gr. badana: 235, gr. kontrolna: 233)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) u pacjentów bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (BM-ve) mierzony przez zaślepioną, niezależną, scentralizowaną grupę ekspertów (ang. <i>blinded, independent, centralised review</i> , BICR) radiologii dokonującą oceny z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> , RECIST) wersja 1.1.	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,41
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,32
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,52
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	5,6
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4,3
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 6,3
	Wartość w ramieniu komparatora	1,7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1,5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 2,6
Opis	n=468 Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 1,7 miesiąca w grupie z TPC. Liczba zdarzeń: gr. bad.: 166 (70.6%), gr. kontr.: 150 (64.4%) % braku progresji – gr. z SG vs gr. z TPC: - 3 miesiącach: 64.6 vs 27.0 - 6 miesiącach: 44.2 vs 11.0 - 9 miesiącach: 24.6 vs 8.0 - 12 miesiącach: 17.2 vs 6.7	
Punkt końcowy 2	PFS według BICR dla łącznej populacji, w tym wszystkich pacjentów z przerzutami i bez przerzutów do mózgu (populacja ITT)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,43
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,35
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,54
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	4,8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4,1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 5,8
	Wartość w ramieniu komparatora	1,7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1,5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 2,5

	Opis	Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 1,7 miesiąca w grupie z TPC. Liczba zdarzeń: gr. bad.: 190 (71,2%), gr. kontr.: 171 (65,3%) % braku progresji – gr. z SG vs gr. z TPC: - 3 miesiącach: 61,9 vs 27,1 - 6 miesiącach: 40,6 vs 10,7 - 9 miesiącach: 22,8 vs 7,2 - 12 miesiącach: 16,2 vs 6,0
Punkt końcowy 3	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR , ang. <i>objective response rate</i>) (populacja BM-ve)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	OR
	Wartość	10,86
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,59
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	21,1
	Wartość p	<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	34,9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 28,8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 41,4
	Wartość w ramieniu komparatora	4,7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2,4
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 8,3
	Opis	n=468 Ramię z SG: Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%): 82 (34,9) Odpowiedź całkowita, n (%): 10 (4,3) Odpowiedź częściowa, n (%): 72 (30,6) Ramię z TPC: Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%): 11 (4,7) Odpowiedź całkowita, n (%): 2 (0,9) Odpowiedź częściowa, n (%): 9 (3,9)
Punkt końcowy 4	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR , ang. <i>objective response rate</i>) (populacja ITT)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	OR
	Wartość	10,99
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,66
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	21,36
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	31,1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 25,6
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 37,0
	Wartość w ramieniu komparatora	4,2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2,1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7,4
	Opis	Ramię z SG: Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%): 83 (31,1) Odpowiedź całkowita, n (%): 10 (4) Odpowiedź częściowa, n (%): 73 (27) Ramię z TPC: Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%): 11 (4,2) Odpowiedź całkowita, n (%): 2 (1) Odpowiedź częściowa, n (%): 9 (3)
Punkt końcowy 5	Czas trwania odpowiedzi (DOR , ang. <i>duration of response</i>) (populacja BM-ve)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	mediana
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	6,3 miesiąca
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5,5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 9,0
Wartość w ramieniu komparatora	3,6 miesiąca	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2,8	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: NE	
Opis	n=468	
Punkt końcowy 6	Czas trwania odpowiedzi (DOR , ang. <i>duration of response</i>) (populacja ITT)	
	Drugorzędowy	

	Parametr statystyczny	mediana
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	6,3 miesiąca
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5,5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 9,0
	Wartość w ramieniu komparatora	3,6 miesiąca
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2,8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: NE
	Opis	
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS , ang. <i>overall survival</i>) (populacja pacjentów bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym, BM-ve)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,48
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,38
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,59
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	12,1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 10,7
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 14,0
	Wartość w ramieniu komparatora	6,7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5,8
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7,7
	Opis	n=468 Mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 6,7 miesiąca w grupie z TPC.
Punkt końcowy 2	Przeżycie całkowite (OS , ang. <i>overall survival</i>) (populacja ITT)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,51
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,41
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,62
	Wartość p	< 0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	11,8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 10,5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 13,8
	Wartość w ramieniu komparatora	6,9
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5,9
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 7,7
	Opis	Mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 6,9 miesiąca w grupie z TPC. Liczba zdarzeń: gr. bad.: 179 (67.0%), gr. kontr.: 206 (78.6%) % braku zgonu – gr. z SG vs gr. z TPC: - 3 miesiącach: 79.3 vs 55.4 - 6 miesiącach: 48.8 vs 23.0 - 9 miesiącach: 28.6 vs 12.9 - 12 miesiącach: - vs 6,8
Jakość życia		
Oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) za pomocą modelu regresji liniowej z efektem mieszanym dla powtarzanych pomiarów zmian średniej najmniejszych kwadratów od wartości początkowej w domenach EORTC-QLQ-C30		
Punkt końcowy 1	Ogólny stan zdrowia/ jakość życia (QoL)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	średnia różnica
	Wartość	4.08
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.82
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7.35
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	0.66
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -2.21

		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 3.53
	Wartość w ramieniu komparatora	-3.42
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -6.77
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -0.08
	Opis	średnia (mean)
Punkt końcowy 2	Funkcjonowanie fizyczne	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	średnia różnica
	Wartość	5.69
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2.63
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8.76
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	1.31
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -1.38
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 3.99
	Wartość w ramieniu komparatora	-4.39
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -7.52
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -1.26
	Opis	średnia (mean)
Punkt końcowy 3	Ból	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	średnia różnica
	Wartość	-7.04
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-11.24
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-2.85
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	-8.93
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -12.57
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: -5.30
	Wartość w ramieniu komparatora	-1.89
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -6.18
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 2.40
	Opis	średnia (mean)
Punkt końcowy 4	Nudności/ wymioty	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	średnia różnica
	Wartość	1.81
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0.83
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4.44
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	4.30
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.92
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 6.68
	Wartość w ramieniu komparatora	2.50
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -0.23
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 5.22
	Opis	średnia (mean)
Punkt końcowy 5	Biegunka	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	średnia różnica
	Wartość	15.34
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	10.65
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	20.03
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	14.07
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 9.94
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 18.20
	Wartość w ramieniu komparatora	-1.27
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -6.08
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 3.54
	Opis	średnia (mean)
Punkt końcowy 6	Zmęczenie	
	Drugorzędowy	

	Parametr statystyczny	średnia różnica
	Wartość	-5.17
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-8.81
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-1.52
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	1.97
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: -1.20
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 5.13
	Wartość w ramieniu komparatora	7.13
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 3.40
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 10.87
Opis	średnia (mean)	

OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

ChPL Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

Tabela 14. Wyniki badania rejestracyjnego IMMU-132-05 (ASCENT) dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu (DCO – nie podano)

		Badanie
Charakterystyka badania	Liczba pacjentów	61 (gr. badana: 32, gr. kontrolna: 29)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	PFS (populacja pacjentów z przerzutami do mózgu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,65
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,346
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,222
	Wartość p	0,1823
	Wartość w ramieniu interwencji	2,8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1,5
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 3,9
	Wartość w ramieniu komparatora	1,6
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1,3		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 2,9		
Opis	Mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 1,6 miesiąca w grupie z TPC. Liczba zdarzeń: gr. bad.: 24 (75,0%), gr. kontr.: 21 (72,4%)	
Punkt końcowy 2	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR , ang. <i>objective response rate</i>) (populacja pacjentów z przerzutami do mózgu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	3,1%
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Opis	SG: ORR (PR): 1 (3,1%)	
Punkt końcowy 3	Czas trwania odpowiedzi (DOR , ang. <i>duration of response</i>) (populacja pacjentów z przerzutami do mózgu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	mediana
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
Wartość p		

Wartość w ramieniu interwencji	2,9 miesiąca	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Wartość w ramieniu komparatora	<i>nie dotyczy</i>	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis		
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS , ang. <i>overall survival</i>) (populacja pacjentów z przerzutami do mózgu)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny	HR
	Wartość	0,87
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,46
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,63
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	6,8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4,7
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 14,1
Wartość w ramieniu komparatora	7,5	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4,7	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 11,1	
Opis	Mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 7,5 miesiąca w grupie z TPC.	

HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

Tabela 15 przedstawia wyniki ORR dla podgrup otrzymujących poszczególne substancje w ramach ramienia kontrolnego. Najwyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych zaobserwowano w podgrupie przyjmującej kapecytabinę (5,4%). Odpowiedzi całkowite (CR) odnotowano tylko w jednej z podgrup, w której podawano erybulinę, jednakże odsetek był niski i wyniósł 1,8%.

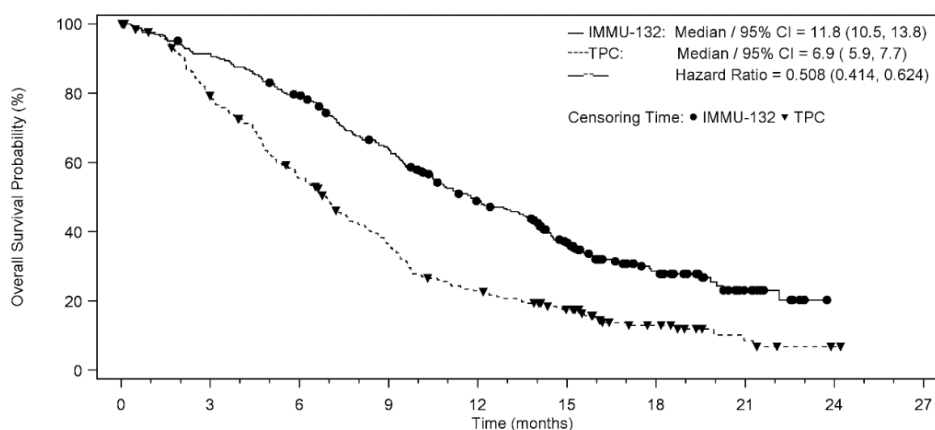
Tabela 15. Analiza ORR w podgrupach ramienia kontrolnego w populacji bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (BM-ve)

	Kapecytabina N=28	Erybulina N=122	Gemcytabina N=31	Winorelbina N=43
ORR (CR lub PR), n (%)	2 (7,1)	6 (5,4)	1 (4,3)	2 (5,3)
95% CI	0,9; 23,5	2,0; 11,3	0,1; 21,9	0,6; 17,7
CR, n (%)	0	2 (1,8)	0	0
PR, n (%)	2 (7,1)	4 (3,6)	1 (4,3)	2 (5,3)

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA Assessment report Trodelvy, s. 96

Analiza przeżycia

Rysunek 3 i Rysunek 4 przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla daty odcięcia danych 11 marca 2020 r., odpowiednio dla populacji całkowitej – zarówno z przerzutami, jaki i bez przerzutów do mózgu na początku badania – oraz dla populacji bez przerzutów do mózgu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10,6 miesiąca dla uczestników w ramieniu SG w porównaniu z 6,3 miesiąca w ramieniu TPC (populacja ITT). W populacji ogólnej (N=529), w grupie leczonej SG, wśród 267 osób wystąpiło łącznie 179 zgonów (67%). W grupie kontrolnej wśród 262 pacjentów zmarło 206 (78,6%). Mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca (96% CI: 10,5; 13,8) u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem (SG) w porównaniu z 6,9 miesiąca (95% CI: 5,9; 7,7) w grupie z TPC (HR=0,51; 95%CI: 0,41; 0,62). Różnice były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3, 6 i 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 79,3%, 48,8% i 28,6%.



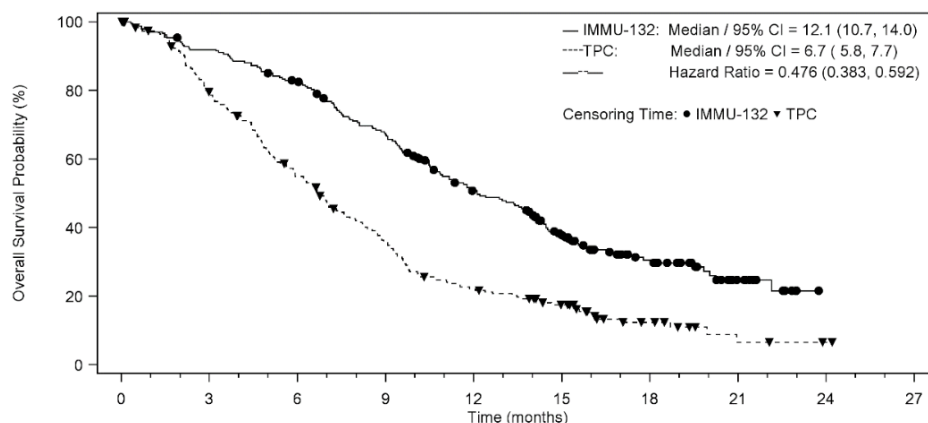
No. of Patients Still at Risk

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 3. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla populacji ogólnej (ITT) – data odcięcia 11.03.2020 r.

Źródło: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

W populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (N=468) mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca u uczestników leczonych SG w porównaniu z 6,7 miesiąca w grupie z TPC (HR=0,48; 95%CI: 0,38; 0,59). Różnice były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3, 6 i 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 82,4%, 50,7% i 30,5%.



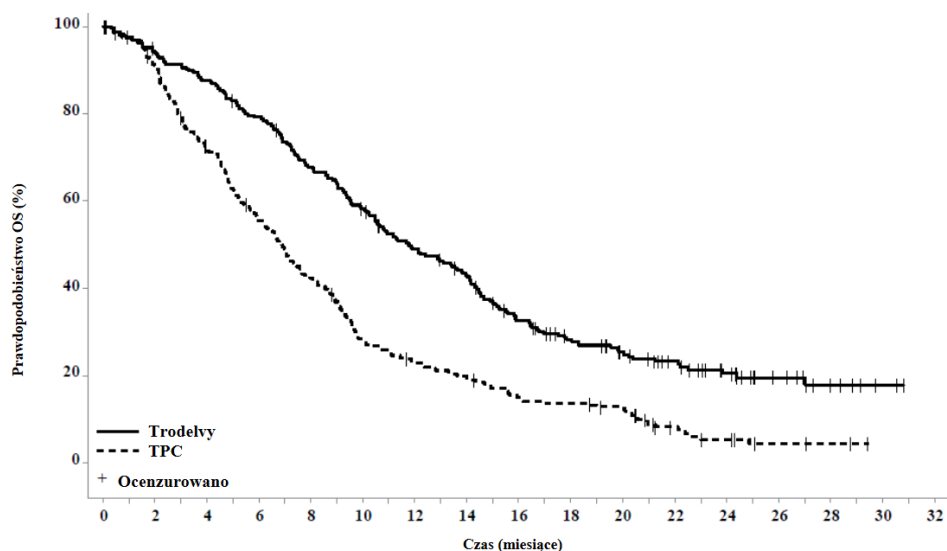
No. of Patients Still at Risk

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	235	228	220	214	206	197	190	174	161	153	135	118	107	101	90	70	52	43	37	30	21	13	8	1	0	0
TPC	233	214	200	173	156	134	117	99	87	74	56	50	45	41	37	30	20	14	11	7	4	3	3	2	1	0

Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla populacji bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (BM-ve) – data odcięcia 11.03.2020 r.

Źródło: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

Rysunek 5 przedstawia wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla populacji ogólnej (N=529), dla zaktualizowanej daty odcięcia danych tj. 25 lutego 2021 r. U pacjentów leczonych SG mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca w grupie z TPC (HR=0,51; 95%CI: 0,42; 0,63). Różnice były istotne statystycznie. W grupie leczonej SG, wśród 267 osób wystąpiło łącznie 201 zgonów (75,3%). W grupie kontrolnej wśród 262 pacjentów zmarło 222 (84,7%).

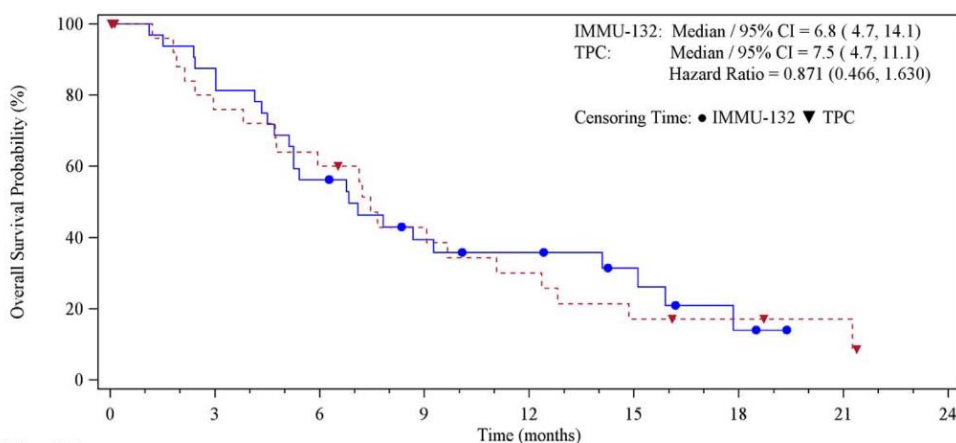


Liczba pacjentów w grupie ryzyka																	
Trodelvy	267	250	232	209	178	152	125	108	79	62	49	37	25	14	7	2	0
TPC	262	222	174	132	101	66	54	45	34	31	26	12	7	3	2	0	0

Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla populacji ogólnej – data odcięcia 25.02.2021 r.

Źródło: ChPL Trodelvy

Dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu (N=61), mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 7,5 miesiąca w grupie z TPC (HR=0,87; 95% CI: 0,46; 1,63) (Rysunek 6). Różnice nie były istotne statystycznie.



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	32	32	30	28	26	22	18	15	13	11	10	9	9	8	8	6	4	3	2	1	0	0	0
TPC	29	25	22	19	18	16	15	14	10	10	8	8	7	5	5	4	4	3	3	2	2	2	0

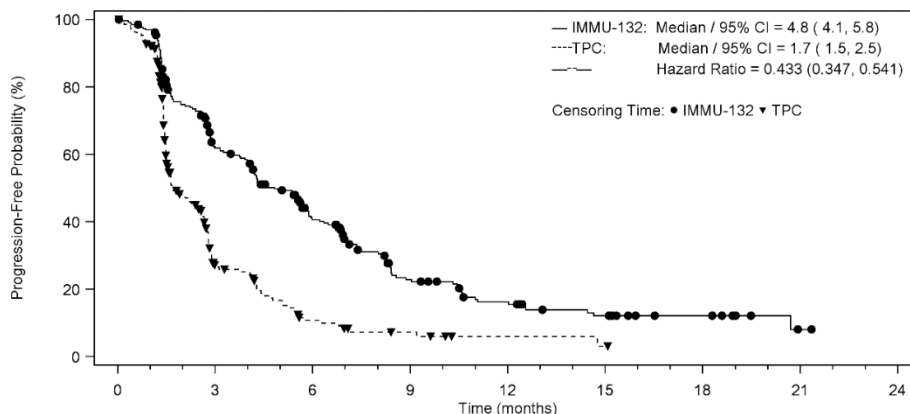
Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia dla populacji osób z przerzutami do mózgu na początku badania.

Źródło: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Rysunek 7 i Rysunek 8 przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla daty odcięcia danych 11 marca 2020 r., odpowiednio dla populacji całkowitej oraz dla populacji bez przerzutów do mózgu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10,6 miesiąca dla uczestników w ramieniu SG w porównaniu z 6,3 miesiąca w ramieniu TPC. W populacji ogólnej (N=529), w grupie leczonej SG, wśród 267 osób, progresja choroby wystąpiła u 190 pacjentów (71,2%). W grupie kontrolnej, wśród 262 uczestników, progresję choroby odnotowano u 171 osób (65,3%). Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca (95% CI: 4,1; 5,8) w grupie SG oraz 1,7 miesiąca w grupie TPC (95% CI: 1,5; 2,5) (HR=0,43; 95%CI: 0,35; 0,54). Różnice były istotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, 9 i 12 od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 40,6%, 22,8% i 16,2%.



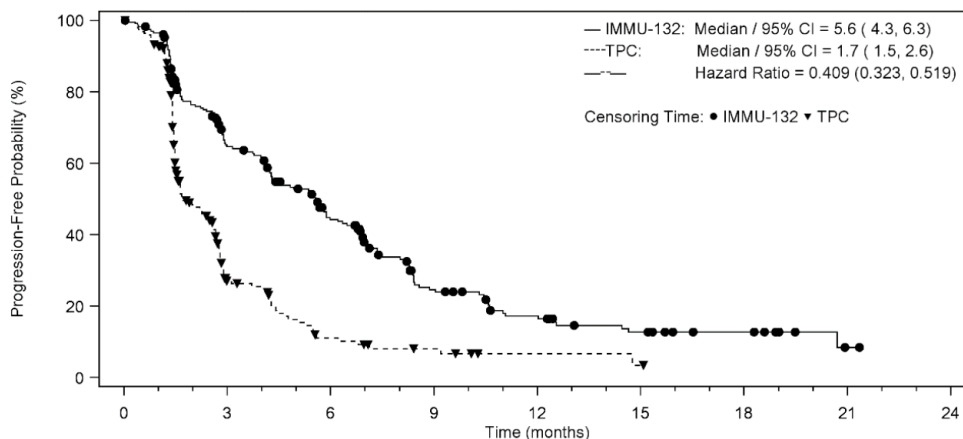
No. of Patients Still at Risk

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 7. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji ogólnej (ITT) – data odcięcia 11.03.2020 r.

Źródło: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

W populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu (N=468) w punkcie początkowym mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,3; 6,3) u uczestników leczonych SG oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,5; 2,6) w grupie kontrolnej (HR=0,41; 95% CI: 0,32; 0,52). Różnice były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, 9 i 12 od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 44,2%, 24,6% i 17,2%.



No. of Patients Still at Risk

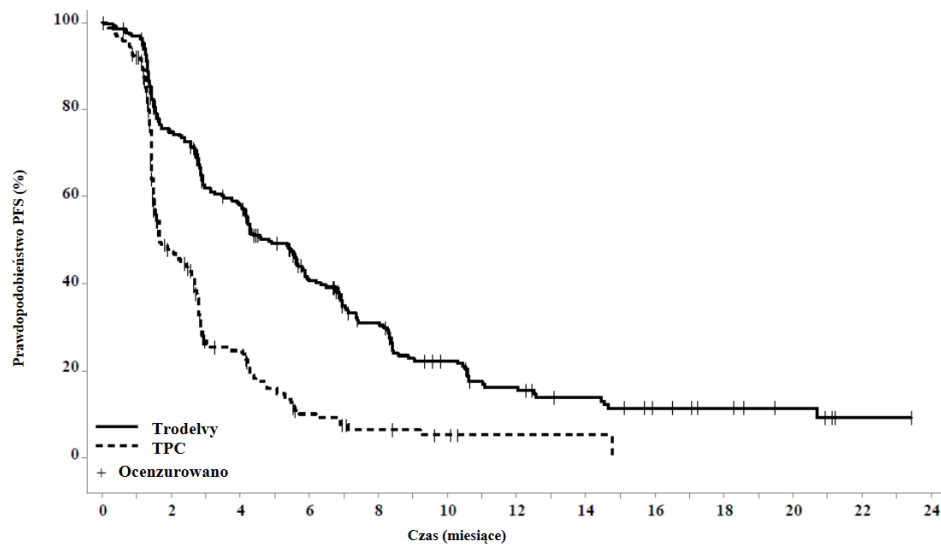
Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
IMMU-132	235	222	166	134	127	104	81	63	54	37	33	24	22	16	15	13	9	8	8	5	3	1	0
TPC	233	179	78	35	32	19	12	9	7	6	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Rysunek 8. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (BM-ve) – data odcięcia 11.03.2020 r.

Źródło: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

Rysunek 9 przedstawia wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby, dla populacji ogólnej (N=529), dla zaktualizowanej daty odcięcia danych tj. 25 lutego 2021 r. U pacjentów leczonych SG mediana PFS

wyniosła 4,8 miesiąca w porównaniu z 1,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR= 0,41; 95% CI: 0,33; 0,52). Różnice były istotne statystycznie.

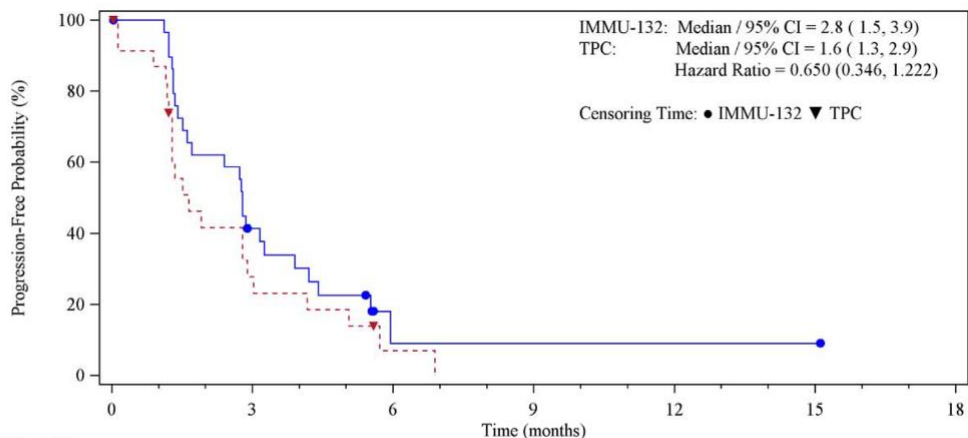


Liczba pacjentów w grupie ryzyka														
Trodelvy	267	184	135	82	55	34	23	17	11	8	5	1	0	
TPC	262	86	36	12	6	3	1	1	0	0	0	0	0	

Rysunek 9. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji ogólnej – data odcięcia 25.02.2021 r.

Źródło: ChPL Trodelvy

Dla populacji pacjentów z przerzutami do mózgu (N=61), mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca w grupie leczonej SG oraz 1,6 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,65; 95% CI: 0,346; 1,222) (Rysunek 10). Różnice nie były istotne statystycznie.



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
IMMU-132	32	29	18	11	8	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
TPC	29	20	9	6	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Rysunek 10. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji osób z przerzutami do mózgu na początku badania.

Źródło: EMA Assessment report Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 04.02.2022]

Badanie IMMU-132-01

Badanie IMMU-132-01 było badaniem wspomagającym, jednoramiennym, 1/2 fazy. Oceniano w nim monoterapię sacytuzumabem gowitekanu w przerzutowych rakach nabłonkowych. Badanie obejmowało kohortę 108

pacjentów z mTNBC, którzy byli oporni na leczenie lub mieli nawrót po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach choroby przerzutowej.

Ze względu na niekontrolowany charakter badania, niewielką liczebność próby oraz dostępność wyników z badania kontrolowanego randomizowanego, odstąpiono od ekstrakcji wyników badania IMMU-132-01.

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego IMMU-132-05.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędów wynikających z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędów wynikających z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędów	Pewne zastrzeżenia

WNIOSKI:

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędów systematycznych w 4 z 5 domen. Ogólna ocena ryzyka błędów systematycznych została określona na „pewne zastrzeżenia”.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniu IMMU-132-05 ramię kontrolne stanowiło leczenie z wyboru lekarza (TPC, ang. treatment of physician's choice), ustalone przed randomizacją. Pacjent mógł otrzymać jedną z następujących substancji: erybulinę, kapecytabinę, gemcytabinę lub winorelbinę.

Dawkowanie w ramieniu kontrolnym:

- erybulina (n=139): 1,4 mg/m² powierzchni ciała [Ameryka Północna] lub 1,23 mg /m² [Europa] dożylnie w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu,
- winorelbina (n=52): 25 mg /m² dożylnie w 1. dniu tygodnia,
- gemcytabina (n=38): 800-1200 mg /m² dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu,
- kapecytabina (n=33): 1000-1250 mg /m² doustnie dwa razy dziennie w dniach od 1. do 14. 21-dniowego cyklu.

W Polsce w ramach chemioterapii refundowane są: kapecytabina (załącznik C.5.a), gemcytabina (załącznik C.28) i winorelbina (załącznik C.63).²² Erybulina nie jest finansowana.

Winorelbina, gemcytabina i kapecytabina są lekami cytostatycznymi. Gemcytabina i kapecytabina są substancjami z grupy antymetabolitów. Winorelbina i erybulina wykazują właściwości antymitotyczne.^{23,24}

Zastosowanie powyższych substancji w ramach grupy kontrolnej uznaje się za zasadne, ponieważ są one wymieniane przez wytyczne postępowania klinicznego jako preferowane schematy leczenia. Ponadto, zarówno wytyczne, jak i EPAR, wskazują, że nie jest ustalony konkretny schemat leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi.

²² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.01.2022 r.]

²³ https://pl.wikipedia.org/wiki/Chemioterapia_nowotwor%C3%B3w [data dostępu: 26.01.2022 r.]

²⁴ ChPL Halaven https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 26.01.2022 r.]

5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (**OS**, ang. overall survival) – punkt drugorzędowy;
- Jakości życia – oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) – punkty drugorzędowy;
- Wyleczenia – brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Przeżycie bez progresji choroby (**PFS**, ang. *progression-free survival*):
 - u pacjentów bez przerzutów do mózgu – punkt pierwszorzędowy;
 - dla łącznej populacji, w tym wszystkich pacjentów z przerzutami i bez przerzutów do mózgu (populacja ITT) – punkt drugorzędowy;
 - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (**ORR**, objective response rate) – punkt drugorzędowy;
 - Czas trwania odpowiedzi (**DOR**, ang. duration of response) – punkt drugorzędowy.

5.4.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie prowadzone metodą otwartej próby.
- Ramię kontrolne stanowiło leczenia czterema różnymi substancjami.

5.4.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Brak wyników w zakresie OS i PFS dla poszczególnych podgrup w ramieniu kontrolnym w zależności od przyjmowanej substancji.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Trodelvy do stosowania 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. Były to główne badanie RCT IMMU-132-05 oraz badanie wspomagające, jednoramienne MMU-132-01.

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „pewne zastrzeżenia”. Szczegółową ocenę badania przedstawia Tabela 16.

Skuteczność leczenia w badaniu RCT oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Ograniczeniami badania rejestracyjnego IMMU-132-05 jest prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz zastosowanie różnych substancji czynnych w ramach ramienia kontrolnego. Prawdopodobne jest, że na ocenę wyniku wpłynęła wiedza pacjentów o otrzymywanej interwencji oraz na decyzję dot. wycofania zgody na badanie. Ponadto biopsje tkanek nie były obowiązkowe przed włączeniem do badania. Uwzględniając powyższe zidentyfikowane ograniczenia wnioskowanie o skuteczności produktu leczniczego powinno uwzględniać zidentyfikowane niepewności.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Badanie rejestracyjne IMMU132-05 – wyniki

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej były zgodne z wynikami w populacji z BM-ve.

Przeżycie całkowite, OS

- Populacja ogólna

Dla daty odcięcia danych 11 marca 2020 r., mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca (95% CI 10,5; 13,8) u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 6,9 miesiąca (95% CI 5,9; 7,7) w grupie z TPC (HR=0,51, 95% CI: 0,41; 0,62). Różnice były istotne statystycznie. W grupie leczonej SG, wśród 267 osób wystąpiło łącznie 179 zgonów (67%). W grupie kontrolnej wśród 262 pacjentów zmarło 206 (78,6%). Prawdopodobieństwo przeżycia po 3, 6 i 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 79,3%, 48,8% i 28,6%.

W późniejszym punkcie odcięcia danych (25.02.2021 r.), u pacjentów leczonych SG mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca w grupie z TPC (HR=0,51; 95%CI: 0,42; 0,63). Różnice były istotne statystycznie. W grupie leczonej SG, wśród 267 osób wystąpiło łącznie 201 zgonów (75,3%). W grupie kontrolnej wśród 262 pacjentów zmarło 222 (84,7%).

- Populacja bez przerzutów do mózgu

Dla daty odcięcia danych 11 marca 2020 r., mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca (95% CI 10,7; 14,0) u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 6,7 miesiąca (95% CI 5,8; 7,7) w grupie z TPC (HR=0,48, 95% CI: 0,38; 0,59). Różnice były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3, 6 i 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 82,4%, 50,7% i 30,5%.

- Populacja z przerzutami do mózgu

Mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI 4,7; 14,1) u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 7,5 miesiąca (95% CI 4,7; 11,1) w grupie z TPC (HR=0,87, 95% CI: 0,46; 1,63). Różnice nie wykazały istotności statystycznej.

Przeżycie bez progresji choroby, PFS

- Populacja ogólna

Dla daty odcięcia danych 11 marca 2020 r., w grupie leczonej SG, wśród 267 osób, progresja choroby wystąpiła u 190 pacjentów (71,2%). W grupie kontrolnej, wśród 262 uczestników, progresję choroby odnotowano u 171 osób (65,3%). Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca (95% CI: 4,1; 5,8) w grupie SG oraz 1,7 miesiąca w grupie TPC (95% CI: 1,5; 2,5) (HR=0,43; 95%CI: 0,35; 0,54). Różnice były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, 9 i 12 od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 40,6%, 22,8% i 16,2%.

Dla zaktualizowanej daty odcięcia danych tj. 25 lutego 2021 r., u pacjentów leczonych SG mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca w porównaniu z 1,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR=0,41; 95% CI: 0,33; 0,52). Różnice były istotne statystycznie. Do progresji doszło u 71,5% pacjentów (191/267) w ramieniu z SG oraz u 65,3% osób w grupie z TPC (171/262).

- Populacja bez przerzutów do mózgu

Dla daty odcięcia danych 11 marca 2020 r., mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,3; 6,3) u uczestników leczonych SG oraz 1,7 miesiąca (95% CI: 1,5; 2,6) w grupie kontrolnej (HR=0,41; 95% CI: 0,32; 0,52). Różnice były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, 9 i 12 od rozpoczęcia leczenia sacytuzumabem gowitekanem oszacowano na odpowiednio 44,2%, 24,6% i 17,2%.

- Populacja z przerzutami do mózgu

Mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca (95% CI 1,5; 3,9) w grupie leczonej SG oraz 1,6 miesiąca (95% CI 1,3; 2,9) w grupie kontrolnej (HR=0,65; 95% CI: 0,346; 1,222). Różnice nie wykazały istotności statystycznej. Do progresji doszło u 75% (24/32) pacjentów w ramieniu z SG oraz u 72,4% (21/29) uczestników w ramieniu z TPC.

Podsumowując, choć obserwacje OS można uznać za zbyt krótkie, to na podstawie oceny progresji (PFS) można wnioskować, że zastosowanie leku hamuje rozwój choroby tylko przez pewien krótki czas i dane nie wskazują na występowanie istotnego długotrwałego zahamowania choroby u znacznej grupy chorych.

Odpowiedź na leczenie

- Populacja ogólna

Dla daty odciążenia danych 11 marca 2020 r., obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w grupie leczonej SG wyniósł 31,1% (83/267) (95%CI 25,6; 37,0); odsetek odpowiedzi całkowitych (CR): 4%, odsetek odpowiedzi częściowych (PR): 27%. ORR w ramieniu kontrolnym wyniósł 4,2% (11/262) (95%CI 2,1; 7,4); CR: 1%, PR: 3% (OR=10,99; 95% CI 5,66; 21,36).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR), w grupie leczonej SG, wyniosła 6,3 miesiąca (95%CI 5,5; 9,0). W grupie komparatora mediana DOR wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI 2,8; NE).

W późniejszym punkcie odciążenia danych (25.02.2021 r.) wyniki ORR były analogiczne dla obu grup.

- Populacja bez przerzutów do mózgu

Dla daty odciążenia danych 11 marca 2020 r., ORR w grupie leczonej SG wyniósł 34,9% (82/235) (95%CI 28,8; 41,4); odsetek odpowiedzi całkowitych (CR): 4,3%, odsetek odpowiedzi częściowych (PR): 30,6%. ORR w ramieniu kontrolnym wyniósł 4,7% (11/233); CR: 0,9%, PR: 3,9% (OR=10,86; 95% CI 5,59; 21,10).

Mediana DOR w grupie leczonej SG wyniosła 6,3 miesiąca (95%CI 5,5; 9,0). W grupie komparatora mediana DOR wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI 2,8; NE).

- Populacja z przerzutami do mózgu

ORR wyniósł 3,1% w ramieniu leczonym SG, który stanowił tylko odpowiedzi częściowe (PR). Nie odnotowano odpowiedzi całkowitych (CR). W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnej odpowiedzi na leczenie. Mediana DOR w grupie z SG wyniosła 2,9 miesiąca.

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*). Wykazano, że ramię SG nie jest gorsze (ang. noninferiority) od ramienia kontrolnego w zakresie wszystkich domen EORTC QLQ-C30, z wyjątkiem nudności/wymiotów i biegunki.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie głównego badania rejestracyjnego IMMU-132-05. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 11,7 miesiąca w grupie z SG i 6,7 miesiąca w grupie TPC. Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby wymagającej przerwania leczenia lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu IMMU-132-05 w grupie sacytuzumabu gowitekanu (SG) wyniosła 4,4 miesiąca w porównaniu z grupą leczoną TPC – 1,3 miesiąca. Większy odsetek pacjentów z grupy SG w porównaniu z grupą TPC otrzymywał leczenie w okresie ≥ 6 miesięcy (36,8% vs 5,8%) i ≥ 12 miesięcy (11,2% vs 0,4%).

Tabela 17. Ekspozycja na leczenie w badaniu IMMU-132-05 (populacja bezpieczeństwa)

	Sacytuzumab gowitekan N=258	Erybulina N=122	Kapecytabina N=22	Gemcytabina N=31	Winorelbina N=43
Czas leczenia (miesiące)					
mediana	4,4	1,6	1,2	1,4	1
średnia	5,8	2,3	2,2	2,3	1,7
SD	4,9	2,2	2,6	2,0	2,3
Czas leczenia (cykle)					
mediana	7,0	3,0	2,0	2,0	2,0
średnia	8,5	3,8	3,3	3,0	2,9
SD	6,7	3,0	3,6	2,1	3,0

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment raport Trodelvy, s. 115

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAEs) był wyższy w grupie leczonej SG w porównaniu z grupą TPC (TEAEs: 97,7% vs. 85,7% i TEAEs stopnia ≥ 3 : 72,1% vs. 64,7%). W badaniu IMMU-132-05 w ramieniu SG częściej zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w porównaniu z grupą TPC:

- biegunka (65,1% vs 17,0%),
- neutropenia (64,0% vs 43,8%),
- nudności (62,4% vs 30,4%),
- zmęczenie (51,6% vs 39,7%),
- łysienie (46,9% vs 16,1%),
- anemia (39,5% vs 27,7%),
- zaparcia (37,2% vs 23,2%),
- wymioty (33,3% vs 16,1%).

Podobną częstość poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) obserwowano w ramieniu SG (26,7%) w porównaniu z ramieniem TPC (28,1%) w badaniu głównym. Najczęstszymi ($>2\%$) SAEs w ramieniu SG były:

- neutropenia gorączkowa (5%),
- biegunka (3,5%),
- neutropenia (2,7%)
- zapalenie płuc (2,7%).

Dane o zgonach przedstawiono w Tabeli 18. W badaniu IMMU-132-05 zgon wystąpił u ok. 75% pacjentów w grupie leczonej sacytuzumabem gowitekanu i u ok. 88% uczestników w grupie z TPC. Dominującą przyczyną zgonów była progresja choroby.

Tabela 18. Zgony w badaniu IMMU-132-05

	IMMU-132-05 SG (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)
Liczba zgonów w ciągu 30 dni od ostatniej dawki	14 (5.4%)	16 (7.1%)
Przyczyna zgonu:		
progresja choroby	12 (4.7%)	14 (6.3%)
AE	1 (0.4%)	2 (0.9%)
inne	1 (0.4%)	0
brak danych	0	0
Ogólna liczba zgonów	193 (74.8%)	198 (88.4%)
Przyczyna zgonu:		
progresja choroby	182 (70.5%)	187 (83.5%)

	IMMU-132-05 SG (N = 258)	IMMU-132-05 TPC (N = 224)
AE	3 (1.2%)	2 (0.9%)
inne	7 (2.7%)	9 (4.0%)
brak danych	1 (0.4%)	0

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment raport Trodelvy, s. 133

Liczę pacjentów, u których doszło do przerwania leczenia w badaniu IMMU-132-05, jak i przyczyny, przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Przerwanie leczenia w badaniu IMMU-132-05

	SG (N = 258)	TPC (N = 224)
Przerwanie leczenia, n (%)	241 (93.4)	224 (100.0)
Przyczyny, n (%):		
progresja choroby	222 (86.0)	184 (82.1)
zgon	1 (0.4)	4 (1.8)
zdarzenia niepożądane (AE)	10 (3.9)	8 (3.6)
wycofanie zgody	5 (1.9)	18 (8.0)
stracony z obserwacji	0	0
decyzja lekarza	3 (1.2)	5 (2.2)

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment raport Trodelvy, s. 146

Informacje z ChPL²⁵

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: biegunka (64,5%), nudności (64,2%), neutropenia (64,2%), zmęczenie (52,5%), łysienie (44,3%), niedokrwistość (43,2%), wymioty (38,0%), zaparcia (36,3%), zmniejszone łaknienie (28,1%), kaszel (22,7%) oraz ból brzucha (20,8%).

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,5%) oraz biegunka (3,6%).

Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (49,5%), leukopenia (12,0%), biegunka (10,7%), niedokrwistość (10,1%), gorączka neutropeniczna (6,6%), zmęczenie (5,2%), hipofosfatemia (5,2%), nudności (4,1%) oraz wymioty (3,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu opracowano na podstawie zbiorczych danych z dwóch badań klinicznych z udziałem 366 pacjentów, którzy otrzymywali sacytuzumab gowitekan w dawce 10 mg/kg mc. W leczeniu TNBC. Mediana czasu ekspozycji na sacytuzumab gowitekan w tym zbiorze danych wyniosła 4,9 miesiąca.

W tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu. Częstość występowania działań niepożądanych jest oparta na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym pewien odsetek działań niepożądanych mógł wystąpić z innej przyczyny niż stosowanie sacytuzumabu gowitekanu, na przykład z powodu choroby, stosowania innych produktów leczniczych lub przyczyny niepowiązanej. Nasilenie działań niepożądanych leku oceniano na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), definiowanych jako: stopień 1. = łagodne, stopień 2. = umiarkowane, stopień 3. = ciężkie, stopień 4. = zagrażające życiu oraz 5. = zgon.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania nasilenia.

²⁵ EMA, ChPL, Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 19.01.2022 r.]

Tabela 20. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem zgodnie z ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia Częstość	Wszystkie stopnie nasilenia (%) n=366	Stopień nasilenia ≥ 3 (%) n=366
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	15,3	1,1
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	13,1	0,3
Zapalenie nosogardła	Często	5,2	0,0
Zapalenie zatok	Często	4,4	0,0
Zapalenie oskrzeli	Często	3,8	0,3
Grypa	Często	2,5	0,5
Opryszczka jamy ustnej	Często	2,5	0,0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Neutropenia	Bardzo często	64,2	49,5
Niedokrwistość	Bardzo często	43,2	10,1
Leukopenia	Bardzo często	19,4	12,0
Limfopenia	Bardzo często	10,9	2,5
Gorączka neutropeniczna	Często	6,6	6,6
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość*	Bardzo często	36,6	1,9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	28,1	1,4
Hipokaliemia	Bardzo często	16,7	2,5
Hipomagnezemia	Bardzo często	15,0	0,3
Hiperglikemia	Bardzo często	11,7	1,6
Hipofosfatemia	Często	8,7	5,2
Hipokalcemia	Często	7,1	0,8
Zaburzenia psychiczne			
Bezsenna	Bardzo często	11,7	0,0
Lęk	Często	6,3	0,3
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Bardzo często	19,4	0,8
Zawroty głowy	Bardzo często	13,7	0,0
Zaburzenia smaku	Często	9,0	0,0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel	Bardzo często	22,7	0,0
Wodnisty wyciek z nosa	Często	6,6	0,0
Niedrożność nosa	Często	6,0	0,0
Krwawienie z nosa	Często	5,2	0,0
Duszność wysiłkowa	Często	4,1	0,0
Kaszel produktywny	Często	3,8	0,0
Zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych	Często	2,7	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	64,5	10,7
Nudności	Bardzo często	64,2	4,1
Wymioty	Bardzo często	38,0	3,0
Zaparcia	Bardzo często	36,3	0,5
Ból brzucha	Bardzo często	20,8	2,2
Zapalenie jamy ustnej	Często	9,6	0,8
Ból w nadbrzuszu	Często	6,8	0,3
Choroba refluksowa przełyku	Często	5,7	0,0
Wzdęcie	Często	5,5	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Łysienie	Bardzo często	44,3	0,0
Wysypka	Bardzo często	15,8	1,1
Świąd	Bardzo często	12,0	0,0
Suchość skóry	Często	9,0	0,0
Wysypka plamisto-grudkowa	Często	6,8	0,0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	Bardzo często	18,3	0,8
Ból stawów	Bardzo często	13,7	0,3
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często	6,3	0,0
Skurcze mięśni	Często	5,2	0,0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Dyzuria	Często	4,4	0,3
Krwiomocz	Często	2,7	0,3

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia Częstość	Wszystkie stopnie nasilenia (%) n=366	Stopień nasilenia ≥ 3 (%) n=366
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	Bardzo często	52,5	5,2
Ból	Często	7,1	0,8
Dreszcze	Często	5,5	0,0
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	10,1	0,0
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	8,5	1,4
Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji	Często	4,1	0,5

* Przypadki nadwrażliwości zgłaszano do zakończenia dnia po podaniu leku. Należą do nich zdarzenia zakodowane w ramach poniższych preferowanych terminów: duszność, niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie skóry, rumień, dyskomfort w klatce piersiowej, świszczący oddech, obrzęk, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, owrzodzenie jamy ustnej, złuszczenie skóry, obrzęk języka, ucisk w gardle.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

Lek wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²⁶, na dzień 19.01.2022 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Trodelvy.

W bazie VigiAccess²⁷ prowadzonej przez WHO, na dzień 19.01.2022 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 430 chorych. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (183), w tym m.in.: postępowanie choroby (73), śmierć (40), zmęczenie (27);
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (111), w tym m.in.: neutropenia (56), gorączka neutropeniczna (25), anemia (19);
- Zaburzenia żołądka i jelit (107), w tym m.in.: biegunka (55), nudności (33), wymioty (16);
- Badania (56), w tym m. in.: zmniejszona liczba neutrofilii (18), zmniejszona liczba białych krwinek (14);
- Infekcje i infestacje (50), w tym m. in.: sepsa (9), zapalenie płuc (8), wstrząs septyczny (8).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²⁸, na dzień 19.01.2022 r., odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trodelvy. Zidentyfikowano 175 przypadków działań niepożądanych, w tym 76 ciężkich, a w tym 20 zgonów.

Baza EudraVigilance²⁹, na dzień 19.01.2022 r. nie odnotowuje działań niepożądanych dla leku Trodelvy.

WNIOSKI:

- Mediana czasu obserwacji w badaniu IMMU-132-05 wyniosła 11,7 miesiąca w grupie leczonych sacytuzumabem gowitekanem i 6,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych schematem z wyboru

²⁶ <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [data dostępu: 19.01.2022 r.]

²⁷ <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 19.01.2022 r.]

²⁸ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [data dostępu: 19.01.2022 r.]

²⁹ <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [data dostępu: 19.01.2022 r.]

lekarza. Natomiast mediana ekspozycji na leczenie w grupie SG wyniosła 4,4 miesiąca w porównaniu z 1,3 miesiąca w grupie leczonych TPC. W związku z tym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

- U prawie wszystkich pacjentów (97,7%) leczonych SG wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), natomiast poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) obserwowano u 26,7% z tych pacjentów.
- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu były zaburzenia żołądka i jelit, takie jak biegunka i nudności; zaburzenia krwi i układu chłonnego, takie jak neutropenia; zaburzenia ogólne takie jak zmęczenie. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była gorączka neutropeniczna oraz biegunka.
- Zgon wystąpił u 75% pacjentów w grupie leczonej SC, a główną jego przyczyną była progresja choroby.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej były zgodne z wynikami w populacji bez przerzutów do mózgu na początku badania, a różnice między grupami wykazują istotność statystyczną. Wyniki uzyskane dla przeżycia całkowitego wykazały, że mediana OS w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanu (SG) wynosi ok. 12 miesięcy, a w przypadku leczenia chemioterapią prawie 7. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła ok. 5 miesięcy u pacjentów leczonych SG i niecałe 2 miesiące w sytuacji chemioterapii. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł niecałe 35% (CR ok. 4%) w terapii SG z medianą DOR wynoszącą 6,3 miesiąca. W przypadku chemioterapii ORR wyniósł ok. 4% (CR ok. 1%), a mediana DOR – 3,6 miesiąca.

Różnice uzyskane między grupami w subpopulacji z przerzutami do mózgu na początku badania nie wykazały istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

U większości pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu i dotyczyły one głównie zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej 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.”
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Cena hurtowa netto produktu leczniczego Trodelvy pochodzi z danych [redacted].
- Na podstawie danych z [redacted], po doliczeniu podatku VAT na poziomie 8%, obliczono średnią cenę hurtową brutto za 1 mg dla ocenianej technologii lekowej, a następnie roczny koszt leczenia.
- Oszacowano również koszt terapii dla wartości oczekiwanej czasu do progresji w horyzoncie dożywotnym, wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty badań diagnostycznych, koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Założenia dla komparatorów:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparatory przyjęto: kapecytabinę (*capecitabine*), gemcytabinę (*gemcitabine*) oraz winorelbinę (*vinorelbine*). Zrezygnowano z erybuliny (*eribulin*), ponieważ nie jest ona finansowana w Polsce.
- Zgodnie z danymi z ClinicalTrials dla badania rejestracyjnego kapecytabinę stosowano w postaci tabletek doustnych, a gemcytabinę i winorelbinę stosowano w postaci roztworu do infuzji.
- Dawkowanie leków przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego. W przypadku kapecytabiny i gemcytabiny przyjęto górną granicę dawki na podanie.
- Przyjęto, że leki będą przyjmowane jako terapia ciągła, trwająca do wartości oczekiwanej PFS dla ocenianej interwencji.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Przyjęto średni wzrost pacjenta 165 cm.
- Powierzchnia ciała została wyliczona formułą Du Bois'a: $BSA [m^2] = 0,007184 \times \text{wzrost [cm]}^{0,725} \times \text{masa ciała [kg]}^{0,425}$.
- Cena poszczególnych leków jest [redacted] za 1 mg kapecytabiny podawanej drogą doustną, 1 mg gemcytabiny podawanej drogą dożylną i 1 mg winorelbiny podawanej drogą dożylną.
- Koszty roczny terapii komparatorów oraz koszt terapii komparatorów do wartości oczekiwanej czasu do progresji oszacowano zgodnie z założeniami dla ocenianej technologii.

7.2.2. Dane wejściowe

Zgodnie z danymi pozyskanymi z [redacted] cena hurtowa netto jednego opakowania produktu leczniczego Trodelvy (1 fiolka) wynosi [redacted] PLN. Po doliczeniu podatku VAT na poziomie 8% koszt opakowania wynosi [redacted] PLN (cena za 1 mg: [redacted] PLN).

Zgodnie z wyliczonymi cenami efektywnymi koszt 1 mg kapecytabiny w formie tabletek podawanych doustnie wynosi [redacted] PLN, 1 mg gemcytabiny podawanej w infuzji dożyłnej wynosi [redacted] PLN, a 1 mg winorelbiny podawanej w infuzji dożyłnej wynosi [redacted] PLN.

Wyznaczona wartość oczekiwana PFS w horyzoncie dożywnym wyniosła 6,35 miesiąca (95% CI: 5,82; 6,91) tj. 0,53 roku (95% CI: 0,49; 0,58).

7.2.3. Wyniki

Koszty ocenianej technologii

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów rocznych oraz koszty leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS leku Trodelvy, zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL.

Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł ponad [redacted] PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósł ok. [redacted] PLN.

Tabela 21. Oszacowanie kosztów terapii produktem leczniczym Trodelvy

Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna łącznie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Wartość oczekiwana PFS [lata]	Koszt w czasie trwania PFS [PLN]
1	2	3	4	5=1*3*4	6	7=5*6	8	9=7*8
700	21	2	17,5	24 500	[redacted]	[redacted]	0,53	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS w horyzoncie dożywnym w wariacie pesymistycznym i optymistycznym na podstawie odpowiednio dolnej i górnej granicy przedziału ufności PFS.

Tabela 22. Oszacowanie kosztów terapii prodeuktem leczniczym Trodelvy w czasie oczekiwanym PFS

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wariant pesymistyczny (dolna granica 95% CI)	[redacted]
Wartość oczekiwana PFS	[redacted]
Wariant optymistyczny (górną granicę 95% CI)	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszty komparatorów

W poniższych tabelach zaprezentowano oszacowane koszty roczne oraz koszty leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS dla komparatorów: kapecytabiny, gemcytabiny i winorelbiny.

Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł dla kapecytabiny: ok. [redacted] PLN; dla gemcytabiny: ok. [redacted] PLN i dla winorelbiny: ok. [redacted] PLN.

Oszacowane koszty leczenia jednego pacjenta w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniosły dla kapecytabiny: ok. [redacted] PLN; dla gemcytabiny: ok. [redacted] PLN i dla winorelbiny: ok. [redacted] PLN.

Tabela 23. Oszacowanie kosztów terapii kapecytabiną

Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna łącznie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Wartość oczekiwana PFS [lata]	Koszt w czasie trwania PFS [PLN]
1	2	3	4	5=1*3*4	6	7=5*6	8	9=7*8
2 213	21	28	17,5	1 084 370			0,53	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Oszacowanie kosztów terapii gemcytabiną

Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna łącznie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Wartość oczekiwana PFS [lata]	Koszt w czasie trwania PFS [PLN]
1	2	3	4	5=1*3*4	6	7=5*6	8	9=7*8
2 124	28	3	12	76 464			0,53	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Oszacowanie kosztów terapii winorelbiną

Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna łącznie [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Wartość oczekiwana PFS [lata]	Koszt w czasie trwania PFS [PLN]
1	2	3	4	5=1*3*4	6	7=5*6	8	9=7*8
45	7	1	52	2 340			0,53	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego IMM-132-01, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (kobiety 100%, mężczyźni 0%).
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 30. miesiąc. Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologię i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Trodelvy:

1. 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 obcięcia (*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.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Proces

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959).
- Do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*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*).
- Zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*³⁰. 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.

³⁰ Na Liu and J.Jack Lee (2020). *IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data*. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*³¹. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla.

3.3 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, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*³². Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca dopóki do progresji choroby.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- Wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

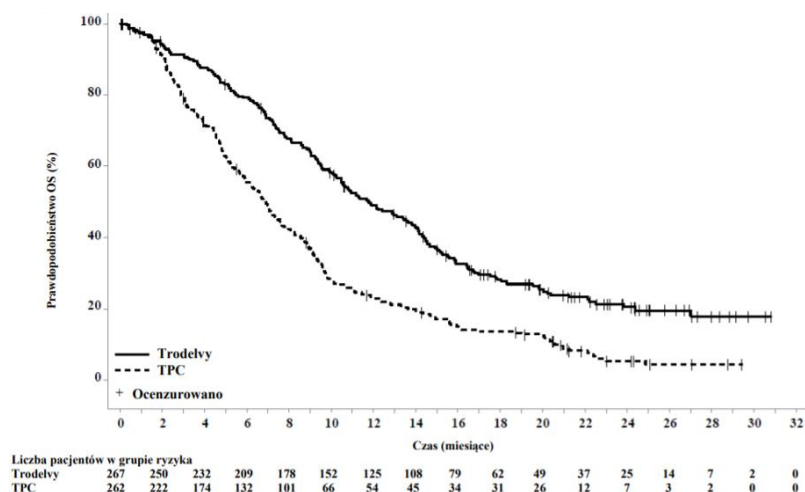
Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego IMMU-132-01 z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.

³¹ 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 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

³² Christopher Jackson (2016). *flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R*. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.08

Wykres 1. Całkowity czas przeżycia (populacja ogólna, końcowe zamknięcie bazy danych 25 lutego 2021 r.)



Źródło: EMA, ChPL, Trodelvy

Analiza ekonomiczna

Dane wejściowe stanowiły oszacowane roczne koszty ocenianej interwencji i komparatora, dla których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

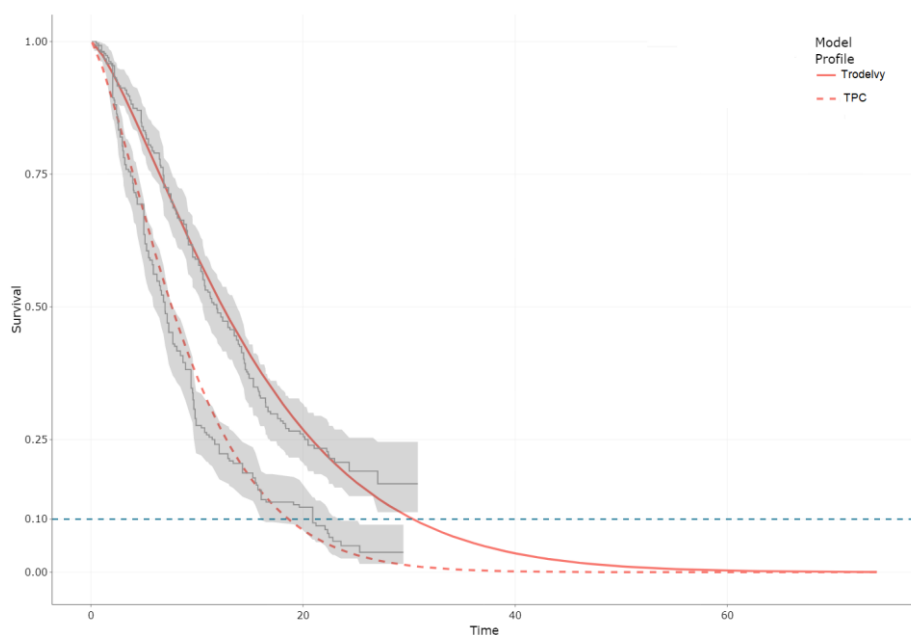
- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowaną przy użyciu rozkładu Weibulla funkcją rozkładu dla horyzontu dożywotniego.

Tabela 26. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim ($\tau = 30.1$)

	$\tau = 30.1$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	14,02	12,96	15,18
RMST arm1 [msc]	9,11	8,32	10,06
Δ RMST [msc]	4,91	4,64	5,12
LYG	0,41		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Wykres 2. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Weibulla



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W Tabeli 27 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Tabela 27. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	29,82	1,17	0,76
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	28,65	29,06
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,41	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	1%	ND

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W poniższej tabeli (Tabela 28) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 28. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Horyzont dożywni		
	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,08	0,69	0,39
Oczekiwany	1,17	0,76	0,41
Maksymalny (95%CI)	1,27	0,84	0,43
Optymistyczny	1,27	0,69	0,57
Pesymistyczny	1,08	0,84	0,24

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE:

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 54 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 29,82 lat.

UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 29,06 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Trodelvy oszacowano na 1,17 (28,65 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,76 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 1% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,41 LYG (95%CI: 0,39–0,43);
- w wariancie optymistycznym: 0,57 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,24 LYG.

Dla porównania, w analizie podstawowej przeprowadzonej dla amerykańskiego i chińskiego płatnika oszacowane efekty zdrowotne wyniosły: 0,41 LYG. Dodatkowo oszacowane QALY wyniosło 0,35.

Analiza ekonomiczna

Poniżej oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów komparatora. Koszt komparatora został oszacowany jako średnia kosztów rocznych komparatorów (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina).

Tabela 29. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Trodelvy)			
Średni			
Maksymalny (+20% ceny Trodelvy)			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego oszacowano poniżej (Tabela 30).

Tabela 30. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN]

Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny			
Oczekiwany			
Maksymalny			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela (Tabela 31) przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 166 758 PLN³³.

Tabela 31. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG			–	–

³³ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 opublikowane dnia 29 października 2021 r. w Monitorze Polskim (M.P. 2021 poz. 991) (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000991/O/M20210991.pdf> (data dostępu: 27.01.2022)), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 w Polsce określona została na kwotę 55 586 zł, wobec czego wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł (3*55 586 zł) do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG			-	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez Agencję oczekiwany ICER wyniósł: ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim, [redacted] próg opłacalności kosztowej o ok. [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej interwencji. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w horyzoncie dożywotnim zakresie ok. [redacted] PLN/LYG i [redacted] próg efektywności kosztowej o ok. [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (próg [redacted]).

Analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted] próg refundacyjny, wskazując na [redacted] cenę w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych. W odnalezionych zagranicznych analizach HTA wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku w celu osiągnięcia efektywności kosztowej interwencji – wymagana redukcja ceny w celu osiągnięcia efektywności kosztowej: CADTH: o ok. 87%.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 20.01.2022 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „trodelvy”, „sacituzumab govitecan”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną: kanadyjską. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), 2021, Kanada, https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0254%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021_for%20posting.pdf [data dostępu: 20.01.2022 r.]</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub mTNBC, którzy byli oporni na leczenie lub mieli nawrót po co najmniej dwóch wcześniejszych standardowych schematach chemioterapii.</p> <p><u>Leczenie:</u> sacytuzumab gowitekan</p> <p><u>Komparator:</u> Leczenie z wyboru lekarza (ang. Treatment of physician's choice, TPC) obejmowało schematy ważonej jednoskładnikowej chemioterapii: - erybulina, - kapecytabina, - gemcytabina, - winorelbina.</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis) Model typu partitioned survival</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 5 lat</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Kanadyjski płatnik opieki zdrowotnej finansowany ze środków publicznych.</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> Brak danych.</p> <p><u>Źródła danych:</u> Badanie ASCENT.</p> <p>Analiza wykonana przez CADATH w celu uwzględnienia ograniczeń analizy sponsora.</p>	<p>sacytuzumab gowitekan (SG) vs. jednoskładnikowa chemioterapia tj. erybulina lub kapecytabina lub gemcytabina lub winorelbina</p>	<p><u>Wyniki analizy CADATH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Nie podano wartości QALY. · Koszty terapii · ICER <p>dla SG w porównaniu z TPC wynosi 375 333 CAD na zyskany QALY. Aby SG można było uznać za opłacalne przy progu gotowości do zapłaty (ang. willingness-to-pay, WTP) wynoszącym 50 000 CAD na każdy zyskany QALY, wymagana jest obniżka ceny o co najmniej 87%.</p> <p>Szacowany wpływ na budżet z tytułu zwrotu kosztów SG wyniesie 11 173 751 CAD w 1. roku, 22 573 305 CAD w 2. roku, 39 132 475 CAD w 3. roku, co daje całkowity wpływ na budżet w wysokości 72 879 531 CAD w trzyletnim horyzoncie czasowym.</p> <p><u>Kluczowe ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chociaż dane kliniczne uznano za dojrzałe, istniała niepewność dotycząca ekstrapolacji poza okres badania. Eksperti kliniczni zauważyli, że wybrane przez sponsora krzywe OS i PFS dla okresu ekstrapolowanego były optymistyczne, co prowadziło do przeszacowania całkowitych lat życia i QALY. Szczególne obawy budziły długie ogony krzywych KM OS i PFS w badaniu ASCENT - <i>Although the clinical data were considered mature, there was uncertainty regarding extrapolations beyond the trial period. Clinical experts noted that the sponsor's chosen OS and PFS curves for the extrapolated period were optimistic leading to overestimation of total life-years and QALYs. Of particular concern, were the long tails of the OS and PFS KM curves in the ASCENT study.</i> - Informacje zwrotne od ekspertów klinicznych wskazywały, że zakładane dane dotyczące TTD dla SG i TPC są niepewne i mogą być ściślej skorelowane z progresją niż szacuje to sponsor. - <i>Feedback from clinical experts indicated that the assumed TTD data for SG and TPC is uncertain and may be more closely correlated with progression than estimated by the sponsor.</i> - Sponsor uwzględnił wartości użyteczności stanu zdrowia specyficzne dla danego leczenia, do których dodatkowo włączono koszty utraconych korzyści związane ze zdarzeniami niepożądanymi, co nie odzwierciedla kanadyjskich wytycznych oceny ekonomicznej. - <i>The sponsor incorporated treatment-specific health state utility values, on top of which disutilities associated with adverse events were also incorporated, which does not reflect Canadian economic evaluation guidelines.</i> - Względne zastosowanie każdej pojedynczej chemioterapii w koszyku TPC nie jest zgodne z zastosowaniem w kanadyjskiej praktyce klinicznej. - <i>The relative use of each single-agent chemotherapy in the TPC basket does not</i>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p><i>align with the use in Canadian clinical practice.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Względna intensywność dawkowania została uznana za niepewną. Nie jest jasne, czy leczenie mające na celu złagodzenie skutków przerwania leczenia lub zmiany dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych będzie dostępne w warunkach kanadyjskich, tak jak to miało miejsce w badaniu klinicznym. - <i>The relative dosing intensity was considered uncertain. It is unclear whether treatments to mitigate discontinuation or treatment dosing changes due to adverse events will be available in the Canadian setting as they were in the clinical trial.</i> <p>Wpływ na budżet:</p> <p>CADTH zidentyfikował następujące kluczowe ograniczenia analizy sponsora:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewidywane wprowadzenie na rynek leku SG zostało niedoszacowane; - zidentyfikowano ograniczenia w odniesieniu do kilku danych wejściowych wykorzystywanych do oszacowania wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym SG, co prowadzi do niedoszacowania wielkości populacji; - oraz dostosowanie kosztów leczenia poprzez aktualizację cen komparatorów (tj. winoreliny i gemcytabiny) w celu odzwierciedlenia kanadyjskich cen dostępnych produktów, schematów ich dawkowania w celu dostosowania do dawkowania stosowanego w badaniu ASCENT oraz alternatywnych założeń dotyczących stosowania. <p><i>CADTH identified the following key limitations with the sponsor's analysis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>the anticipated market uptake of SG was underestimated;</i> - <i>limitations were identified with several inputs used to estimate the population size eligible for treatment with SG, leading to an underestimation of the population size;</i> - <i>and adjustment of treatment costs by updating the pricing of comparators (i.e., vinorelbine and gemcitabine) to reflect Canadian pricing of available products, their dosing regimens to align with the dosing used in the ASCENT study, and alternate usage assumptions.</i> <p>CADTH oszacował poprawiony przypadek podstawowy, który obejmował rewizję przewidywanego udziału SG w rynku w nowym scenariuszu oraz aktualizację cen leków porównawczych (tj. winoreliny i gemcytabiny) i danych wejściowych związanych z dawkowaniem (tj. waga ciała pacjenta i powierzchnia ciała).</p> <p><i>CADTH estimated a revised base case which included revising the anticipated market share uptake of SG in the new drug scenario and updating the pricing of comparator treatments (i.e., vinorelbine and gemcitabine) and dosing-related inputs (i.e., patient weight and body surface area).</i></p> <p>CADTH nie było w stanie zająć się ograniczeniami związanymi z niepewnością wokół szacowanej wielkości populacji</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p>kwalfikującej się do leczenia SG. Znaczące zmiany w wie kości populacji byłyby związane ze zmianami w wpływie na budżet, jak pokazano w analizie scenariuszy oceniającej odsetek pacjentów, u których zakłada się progresję i otrzymujących leczenie drugiej lub trzeciej linii, w tym tych, którzy otrzymali lub nie otrzymali terapii systemowej przed wystąpieniem przerzutów. Niewielka zmiana czasu trwania leczenia będzie miała duży wpływ na budżet.</p> <p><i>CADTH was unable to address limitations related to the uncertainty around the estimated population size eligible for SG. Significant changes in population size would be associated with changes in the budget impact, as shown in a scenario analysis assessing the proportion of patients assumed to progress and receive second-line or third-line treatment comprised of those who did or did not receive systemic therapy prior to metastasis. A small change in the duration of treatment will have a large effect on budget impact.</i></p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej 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 medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje. Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																
<p>the Beijing Science and Technology Planning Project, 2021, https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.734594/full [data dostępu: 20.01.2022]</p>	<p>Populacja: Taka sama jak w badaniu ASCENT, tj. uwzględniono pacjentów dorosłych (≥ 18 lat), którzy mieli mTNBC z nawrotem lub opornością na dwa lub więcej wcześniejszych standardowych schematów chemioterapii z powodu nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Pacjenci z przerzutami do mózgu zostali wykluczeni. Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat.</p> <p>Leczenie: Włączeni pacjenci otrzymywali albo sacytuzumab gowitekan (10 mg na kilogram masy ciała dożylnie w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu) albo chemioterapię jednoskładnikową zawierającą erybulinę (1,4 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała, dożylnie w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu, winore bina (25 mg na metr kwadratowy dożylnie pierwszego</p>	<p>sacytuzumab gowitekan (SG) vs. chemioterapia jednoskładnikowa zawierająca erybulinę lub winore binę lub kapecytabinę lub gemcytabinę</p>	<p>Próg gotowości do zapłaty (ang. willingness-to-pay, WTP) wynosił dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chin: od 72 447 do 217 341 jenów chińskich (CNY) na QALY (3x produkt krajowy brutto (PKB) na mieszkańca); - USA: od 100 000 do 150 000 USD. <p>Analiza podstawowa: Perspektywa chińska:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Model PS</th> <th>SG</th> <th>Chemiot erapia</th> <th>Różnice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYs</td> <td>1,28</td> <td>0,87</td> <td>0,41</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>0,87</td> <td>0,52</td> <td>0,35</td> </tr> <tr> <td>Koszty leków (¥)</td> <td>2305982</td> <td>439794</td> <td>2266188</td> </tr> <tr> <td>Koszty całkowite (¥)</td> <td>2501955</td> <td>244112</td> <td>2257842</td> </tr> <tr> <td>ICER (¥/QALY)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>6375856</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Model Markova</th> <th>SG</th> <th>Chemiot erapia</th> <th>Różnice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYs</td> <td>1,24</td> <td>0,84</td> <td>0,40</td> </tr> </tbody> </table>	Model PS	SG	Chemiot erapia	Różnice	LYs	1,28	0,87	0,41	QALY	0,87	0,52	0,35	Koszty leków (¥)	2305982	439794	2266188	Koszty całkowite (¥)	2501955	244112	2257842	ICER (¥/QALY)	-	-	6375856	Model Markova	SG	Chemiot erapia	Różnice	LYs	1,24	0,84	0,40
Model PS	SG	Chemiot erapia	Różnice																																
LYs	1,28	0,87	0,41																																
QALY	0,87	0,52	0,35																																
Koszty leków (¥)	2305982	439794	2266188																																
Koszty całkowite (¥)	2501955	244112	2257842																																
ICER (¥/QALY)	-	-	6375856																																
Model Markova	SG	Chemiot erapia	Różnice																																
LYs	1,24	0,84	0,40																																

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																											
<p>dnia w tygodniu), kapecytabina (1000 do 1250 mg na metr kwadratowy doustnie dwa razy dziennie w dniach 1 do 14 21-dniowego cyklu) lub gemcytabina (800 do 1200 mg na metr kwadratowy dożylnie w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu). Chemioterapia została określona przez lekarza przed randomizacją z jednego z tych czterech leków jednoskładnikowych. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Komparator: Chemioterapia jednoskładnikowa zawierająca erybulinę lub winorelbinę lub kapecytabinę lub gemcytabinę.</p> <p>Typ analizy: Analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis). Model przetrwania z podziałem na partycje (ang. partitioned survival model, PS) uwzględniający trzy stany zdrowia: bez progresji, progresja, zgon; w celu porównania kosztów i wyników klinicznych związanych z SG vs. chemioterapia w leczeniu mTNBC. Model Markova z podziałem na trzy stany zdrowia: bez progresji, progresja, zgon; w celu walidacji wyników. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wszystkich parametrów w celu oceny odporności modelu. Probabilistyczna analiza wrażliwości z symulacją Monte Carlo (10 000 iteracji). Analizy podgrup w celu zbadania niepewności wyników ekonomicznych spowodowanych przez podgrupy zgłoszone w badaniu ASCENT.</p> <p>Horizont czasowy: 5 lat (w tym czasie 99,5% pacjentów umarłoby w obu ramionach leczenia).</p> <p>Perspektywa analizy: Amerykański płatnik opieki zdrowotnej (ang. US healthcare payer) oraz chiński system opieki zdrowotnej (ang. Chinese healthcare system).</p> <p>Stopa dyskontowa: W Chinach – 5 % dla kosztów i efektów. W USA – 3 % dla kosztów i efektów.</p> <p>Źródła danych: Dane kliniczne z badania ASCENT. Dane kosztowe i użyteczności z dostępnej literatury.</p>			<table border="1"> <tr> <td>QALY</td> <td>0,85</td> <td>0,50</td> <td>0,35</td> </tr> <tr> <td>Koszty leków (¥)</td> <td>2261619</td> <td>39319</td> <td>2222300</td> </tr> <tr> <td>Koszty całkowite (¥)</td> <td>2449455</td> <td>235355</td> <td>2214100</td> </tr> <tr> <td>ICER (¥/QALY)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>6407626</td> </tr> </table>				QALY	0,85	0,50	0,35	Koszty leków (¥)	2261619	39319	2222300	Koszty całkowite (¥)	2449455	235355	2214100	ICER (¥/QALY)	-	-	6407626								
			QALY	0,85	0,50	0,35																								
			Koszty leków (¥)	2261619	39319	2222300																								
			Koszty całkowite (¥)	2449455	235355	2214100																								
			ICER (¥/QALY)	-	-	6407626																								
			Perspektywa amerykańska:																											
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Model PS</th> <th>SG</th> <th>Chemiot erapia</th> <th>Różnice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYs</td> <td>1,28</td> <td>0,87</td> <td>0,41</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>0,87</td> <td>0,52</td> <td>0,35</td> </tr> <tr> <td>Koszty leków (\$)</td> <td>181706</td> <td>10633</td> <td>171073</td> </tr> <tr> <td>Koszty całkowite (\$)</td> <td>304393</td> <td>129000</td> <td>175393</td> </tr> <tr> <td>ICER (\$/QALY)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>501123</td> </tr> </tbody> </table>				Model PS	SG	Chemiot erapia	Różnice	LYs	1,28	0,87	0,41	QALY	0,87	0,52	0,35	Koszty leków (\$)	181706	10633	171073	Koszty całkowite (\$)	304393	129000	175393	ICER (\$/QALY)	-	-	501123
			Model PS	SG	Chemiot erapia	Różnice																								
			LYs	1,28	0,87	0,41																								
			QALY	0,87	0,52	0,35																								
			Koszty leków (\$)	181706	10633	171073																								
			Koszty całkowite (\$)	304393	129000	175393																								
			ICER (\$/QALY)	-	-	501123																								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Model Markova</th> <th>SG</th> <th>Chemiot erapia</th> <th>Różnice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYs</td> <td>1,27</td> <td>0,89</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>0,86</td> <td>0,53</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>Koszty leków (\$)</td> <td>181162</td> <td>10556</td> <td>170606</td> </tr> <tr> <td>Koszty całkowite (\$)</td> <td>300940</td> <td>131205</td> <td>169735</td> </tr> <tr> <td>ICER (\$/QALY)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>507416</td> </tr> </tbody> </table>				Model Markova	SG	Chemiot erapia	Różnice	LYs	1,27	0,89	0,38	QALY	0,86	0,53	0,33	Koszty leków (\$)	181162	10556	170606	Koszty całkowite (\$)	300940	131205	169735	ICER (\$/QALY)	-	-	507416
			Model Markova	SG	Chemiot erapia	Różnice																								
LYs	1,27	0,89	0,38																											
QALY	0,86	0,53	0,33																											
Koszty leków (\$)	181162	10556	170606																											
Koszty całkowite (\$)	300940	131205	169735																											
ICER (\$/QALY)	-	-	507416																											
<p>Podsumowanie analizy podstawowej: Z chińskiej perspektywy model PS przewidywał, że SG przyniosło dodatkowe 0,35 QALY przy dodatkowym koszcie 2 257 842 CNY. ICER wynosił 6 375 856 CNY (924 037 USD)/QALY. Z perspektywy amerykańskiej w modelu PS, SG uzyskało taką samą dodatkową QALY przy dodatkowym koszcie 175 393 USD, a ICER wyniósł 501 123 USD/QALY. Dla modelu Markova ICER kosztował 6 407 626 CNY (928 641 USD)/QALY w Chinach i 507 416 USD/QALY w USA. Wyniki z modelu PS i modelu Markova były dość podobne.</p>																														
<p>W Chinach, kiedy SG kosztuje 30%, 20% i 10% obecnej ceny, ICER wynosił odpowiednio 1 817 599 CNY (263 420 USD)/QALY, 1 166 419 CNY (169 046 USD)/QALY i 515 239 CNY (74 672 USD)/QALY. W USA, kiedy SG kosztuje 30%, 20% i 10% obecnej ceny, ICER wynosił odpowiednio 135 887 USD/QALY, 84 660 USD/QALY i 33 432 USD/QALY.</p>																														
<p>Jednokierunkowa analiza wrażliwości: Wyniki były wrażliwe na koszt SG, użyteczność progresji choroby i masę ciała. Z chińskiej perspektywy, gdy koszt SG został obniżony do 75% wartości bazowej, ICER spadł do 4 747 907 CNY (688 102 USD)/QALY. Kiedy koszt SG został zwiększony do 125% wartości wyjściowej,</p>																														

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p>ICER wyniósł 8 003 805 CNY (1 159 972 USD)/QALY. W szerokim zróżnicowaniu zakresów dla wszystkich parametrów wejściowych, ICERy były wyższe niż chiński próg WTP wynoszący 217 341 CNY/QALY. Podobne wyniki uzyskano z perspektywy amerykańskiej. Kiedy koszt SG został obniżony do 75% wartości bazowej, ICER spadł do 366 410 USD/QALY. Gdy koszt SG został zwiększony do 125% wartości wyjściowej, ICER wyniósł 622 548 USD/QALY. Wszystkie ICERy były wyższe niż amerykański próg WTP wynoszący 150 000 USD/QALY, gdy parametry wejściowe zmieniały się w swoich zakresach.</p> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości:</u> Przy progu WTP wynoszącym 217 341 CNY/QALY w Chinach, opłacalne prawdopodobieństwo leczenia SG wyniosło 0%. Gdy cena jednostkowa SG wynosiła 30%, 20% i 10% obecnej ceny, prawdopodobieństwa opłacalności leczenia SG nadal wynosiły 0%. Gdy koszt został obniżony do 10,44 CNY/mg (5,4% obecnej ceny), prawdopodobieństwo opłacalności leczenia SG wzrosło do 50%. Z perspektywy USA, przy tej samej strategii obniżania cen, prawdopodobieństwa opłacalności leczenia SG wyniosły 69,3%, 98,4% i 100%. Gdy koszt zostałby obniżony do 3,65 USD/mg (32,6% obecnej ceny), prawdopodobieństwo opłacalności leczenia SG wzrosłoby do 50%.</p> <p><u>Analiza podgrup:</u> W Chinach najniższy ICER wśród różnych podgrup wyniósł 3 478 680 CNY (504 157 USD)/QALY, czyli powyżej progu WTP wynoszącego 217 341 CNY/QALY. W USA najniższy ICER wśród różnych podgrup wyniósł 366 967 USD/QALY i był powyżej progu WTP wynoszącego 150 000 USD/QALY.</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

Chen J, Han M, Liu A, Shi B. Economic Evaluation of Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in China and the US. *Front Oncol.* 2021

WNIOSKI:

W wyniku wyszukiwania na stronach internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną: kanadyjską. Nie podano w niej obliczonego QALY, jednak ICER dla sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z jednoskładnikową chemioterapią (erybulina, kapecytabina, gemcytabina lub winorelbina) wyniósł 375 333 CAD/QALY (1 205 682* PLN/QALY). Aby SG można było uznać za opłacalne przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 000 CAD/QALY (160 615 PLN*/QALY), wymagana jest obniżka ceny o co najmniej 87%. Całkowity wpływ na budżet w trzyletnim horyzoncie czasowym wyniosłby 72 879 531 CAD (234 110 917* PLN). Wyniki kanadyjskiej analizy ekonomicznej wskazują na liczne ograniczenia i niepewności związane z wyliczaniem kosztów użyteczności oraz efektywności związanych z stosowaniem ocenianej interwencji.

Analiza ekonomiczna odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego dotyczyła oceny ekonomicznej sacytuzumabu gowitekanu (SG) w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi z przerzutami w Chinach i USA. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej dokonanej dla płatnika chińskiego i amerykańskiego efekty zdrowotne wyniosły: 0,41 LYG i 0,35 QALY, natomiast ICER dla SG vs. chemioterapia wyniósł 6 375 856 CNY (924 037 USD)/QALY (4 114 977* PLN/QALY) w Chinach i 501 123 USD/QALY (2 057 010* PLN/QALY) w USA i były wyższe niż próg WTP wynoszący odpowiednio 217 341 CNY/QALY (140 272* PLN/QALY) i 150 000 USD/QALY

(615 720* PLN/QALY). Zarówno analizy wrażliwości, jak i analizy podgrup wykazały, że model był solidny. Wyniki te wskazują, że SG prawdopodobnie nie będzie opłacalnym sposobem leczenia mTNBC, zarówno w Chinach, jak i USA. Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że cena SG (oprócz użyteczności stanu wolnego od progresji i średniej masy ciała) była najważniejszym czynnikiem w badaniu. Probabilistyczne analizy wrażliwości wykazały, że w Chinach SG miałby 50% szans na osiągnięcie opłacalności, gdy jego koszt zostałby zredukowany do 10,44 CNY/mg (6,74* PLN/mg), tj. 5,4% obecnej ceny. W Stanach Zjednoczonych, gdy koszt SG wynosiłby 3,65 USD/mg (14,98* PLN/mg), tj. 32,6% obecnej ceny, prawdopodobieństwo, że leczenie SG będzie efektywne kosztowo, wynosi około 50%. Wyniki te sugerują, że obniżenie ceny SG byłoby niezbędne do zwiększenia możliwości zastosowania tego schematu jako preferowanego leczenia.³⁴

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 28.01.2022 r. (1 CAD = 3,2123 PLN; 1 CNY = 0,6454 PLN; 1 USD = 4,1048 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html> [data dostępu: 31.01.2022].

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) 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 wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „trodelvy” oraz „sacytuzumab gowitekan”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe, 5 informacji o trwającej ocenie i 1 informację o odstąpieniu od oceny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10829 [data dostępu: 20.01.2022 r.]	Do leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi po dwóch lub więcej terapiach. <i>For treating unresectable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer after 2 or more therapies.</i>	W trakcie	Przewidywana data publikacji: 01.06.2022 r. <i>Expected publication: 01 June 2022</i>

³⁴ Chen J, Han M, Liu A, Shi B. Economic Evaluation of Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in China and the US. *Front Oncol.* 2021 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.734594/full> [data dostępu: 20.01.2022]

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
<p>The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2022, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacituzumab-govitecan-trodelvy-full-smc2446/ [data dostępu: 20.01.2022 r.]</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii systemowego, z których przynajmniej jedna została podana z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p><i>Treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior lines of systemic therapies, at least one of them given for unresectable locally advanced or metastatic disease.</i></p>	W trakcie	<p>Termin publikacji: 14.03.2022 r. <i>Publication due date: 14 March 2022</i></p>
<p>The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2021, Walia, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/sacituzumab-govitecan-trodelvy/ [data dostępu: 20.01.2022 r.]</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii systemowych, z których co najmniej jedna została podana z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.</p> <p><i>Treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior lines of systemic therapies, at least one of them given for unresectable locally advanced or metastatic disease.</i></p>	Odstąpiono od oceny	<p>Odstąpiono od oceny ze względu na prowadzoną ocenę przez NICE <i>Excluded due to NICE appraisal</i></p>
<p>The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), 2021, Kanada, https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0254%20Trodelvy%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021%20posting.pdf [data dostępu: 20.01.2022 r.]</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, z czego co najmniej jedna z powodu choroby przerzutowej.</p> <p><i>For the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior therapies, at least one of them for metastatic disease.</i></p>	Pozytywna warunkowa	<p>Eksperci Komitetu ds. Przeglądu CADTH pCODR (pERC) rekomendują refundację sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, co najmniej jedną z nich z powodu choroby przerzutowej, ty ko wtedy, gdy spełnione są warunki.</p> <p><i>The CADTH pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends that sacituzumab govitecan be reimbursed for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior therapies, at least one of them for metastatic disease, only if the conditions are met.</i></p> <p>Warunki i przyczyny zwrotu kosztów <i>Reimbursement Conditions and Reasons</i></p> <p>1. Leczenie sacytuzumabem gowitekanem należy rozpocząć tylko u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii systemowych z powodu miejscowo zaawansowanego raka lub mTNBC (w tym taksan niezależnie od stadium choroby), co najmniej jedno leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie dokonano przeglądu dowodów potwierdzających korzyści kliniczne

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
			<p>sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na taksan.</p> <p>- W badaniu ASCENT pacjenci musieli być wcześniej leczeni taksanem niezależnie od stadium choroby (adiuwant, neoadjuwant lub zaawansowany).</p> <p><i>1. Treatment with sacituzumab govitecan should be initiated only in adult patients who have received two or more prior systemic treatments for locally advanced or mTNBC (including a taxane regardless of disease stage), at least one systemic treatment for metastatic disease.</i></p> <p>- <i>No evidence was reviewed to support a clinical benefit of sacituzumab govitecan in patients without prior exposure to a taxane. - In the ASCENT study, patients must have been previously treated with a taxane regardless of disease stage (adjuvant, neoadjuvant or advanced).</i></p> <p>2. Pacjent musi mieć być w dobrym stanie sprawności.</p> <p>- Pacjenci włączeni do badania ASCENT mieli PS w skali ECOG 0 lub 1. pERC potwierdził, że klinicyści mogą rozważyć zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z wyższym PS według ECOG.</p> <p><i>2. Patient must have good performance status.</i></p> <p>- <i>Patients enrolled in the ASCENT study had an ECOG PS of 0 or 1. pERC acknowledged that clinicians may consider using sacituzumab govitecan for patients with a higher ECOG PS at their discretion.</i></p> <p>3. Pacjent musi spełniać wszystkie z poniższych:</p> <p>3.1. Odpowiednia morfologia krwi i czynność narządów.</p> <p>3.2. Stabilne przerzuty do mózgu lub brak przerzutów do mózgu.</p> <p>3.3. Brak choroby Gilberta.</p> <p>- Nie przeanalizowano dowodów na poparcie klinicznej korzyści sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z upośledzonymi parametrami hematologicznymi i dysfunkcją narządów, przerzutami do mózgu, których nie uznano za stabilną chorobę OUN na początku badania, oraz z chorobą Gilberta.</p> <p>- Do badania ASCENT włączono pacjentów z odpowiednimi parametrami hematologicznymi i czynnością narządów oraz pacjentów bez przerzutów do mózgu na początku badania, jak również pacjentów ze stabilną chorobą OUN przez co najmniej 4 tygodnie na początku badania.</p> <p>- Z badania ASCENT wykluczono pacjentów z chorobą Gilberta.</p> <p><i>3. Patient must have all of the following:</i></p> <p><i>3.1. Adequate blood counts and organ function.</i></p> <p><i>3.2. Stable brain metastases or no brain metastases.</i></p> <p><i>3.3. No Gilbert's disease.</i></p> <p>- <i>No evidence was reviewed to support a clinical benefit of sacituzumab govitecan in patients with impaired hematology parameters and organ dysfunction, brain metastases that were not considered stable_CNS disease at baseline, and Gilbert's disease.</i></p> <p>- <i>The ASCENT study enrolled patients with adequate hematology parameters and organ</i></p>

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
			<p><i>function, and patients with no brain metastases at baseline as well as patients with stable CNS disease for at least 4 weeks at baseline.</i></p> <p><i>- The ASCENT study excluded patients with Gilbert's disease.</i></p> <p>4. Ocena dotycząca wznowienia sacytuzumabu gowitekanu powinna opierać się na ocenie klinicznej i radiologicznej przeprowadzanej co 6 do 9 tygodni przez pierwsze 9 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>- W badaniu ASCENT odpowiedź guza oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego co 6 tygodni przez 36 tygodni, a następnie co 9 tygodni, aż do wystąpienia progresji choroby wymagającej przerwania dalszego leczenia.</p> <p><i>4. Assessment for renewal of sacituzumab govitecan should be based on clinical and radiographic evaluation performed every 6 to 9 weeks for the first 9 months after treatment initiation</i></p> <p><i>- In the ASCENT study, tumour response was assessed by CT or MRI scans every 6 weeks for 36 weeks and then every 9 weeks thereafter until the occurrence of disease progression requiring discontinuation of further treatment.</i></p> <p>5. Leczenie sacytuzumabem gowitekanem należy przerwać w przypadku wystąpienia którejkolwiek z poniższych sytuacji:</p> <p>5.1. udokumentowana progresja choroby radiologicznej.</p> <p>5.2. niedopuszczalna toksyczność przypisywana sacytuzumabowi gowitekanowi.</p> <p>5.3. pogorszenie kliniczne.</p> <p>- W badaniu ASCENT w pierwotnej analizie PFS uwzględniono progresję kliniczną z udokumentowaną progresją radiograficzną.</p> <p>- Pacjenci, którzy nie są w stanie ukończyć leczenia sacytuzumabem gowitekanem z powodu niedopuszczalnej toksyczności, prawdopodobnie nie będą mogli otrzymać dalszego leczenia sacytuzumabem gowitekanem.</p> <p>- Pacjenci z objawowym pogorszeniem wskazującym na niepowodzenie leczenia przy braku korzyści klinicznych oraz pacjenci z istotną zmianą stanu sprawności i jakości życia prawdopodobnie nie będą mogli otrzymać dalszego leczenia sacytuzumabem gowitekanem.</p> <p><i>5. Treatment with sacituzumab govitecan should be discontinued upon the occurrence of any of the following:</i></p> <p><i>5.1. documented radiographic disease progression.</i></p> <p><i>5.2. unacceptable toxicity attributed to sacituzumab govitecan.</i></p> <p><i>5.3. clinical deterioration.</i></p> <p><i>- In the ASCENT study, the primary PFS analysis considered clinical progression with documented radiographic progression.</i></p> <p><i>- Patients who are unable to complete treatment with sacituzumab govitecan due to unacceptable toxicity would likely not be able to receive further treatment with sacituzumab govitecan.</i></p> <p><i>- Patients with symptomatic deterioration indicating treatment failure in the absence of clinical benefit, and patients with significant</i></p>

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
			<p><i>change in performance status and in quality of life would likely not be able to receive further treatment with sacituzumab govitecan.</i></p> <p>6. Sacytuzumab gowitekan powinien być przepisywany wyłącznie przez klinicystów posiadających wiedzę i doświadczenie w leczeniu raka piersi w zatwierdzonych ośrodkach leczenia sacytuzumabem gowitekanem.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aby upewnić się, że sacytuzumab gowitekan jest przepisywany tylko odpowiednim pacjentom, a działania niepożądane są leczone w optymalny i terminowy sposób. <p><i>6. Sacituzumab govitecan should only be prescribed by clinicians with expertise and experience in treating breast cancer in approved centres for sacituzumab govitecan.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - To ensure that sacituzumab govitecan is prescribed only for appropriate patients and adverse effects are managed in an optimized and timely manner. <p>7. Obniżka ceny</p> <ul style="list-style-type: none"> - ICER dla sacytuzumabu gowitekanu wynosi 375,333 \$ na QALY w porównaniu z TPC. - Aby sacytuzumab gowitekan był w stanie osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$ na QALY, w porównaniu z TPC wymagana byłaby obniżka ceny o 87%. <p><i>7. A reduction in price</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - The ICER for sacituzumab govitecan is \$375,333 per QALY when compared with TPC. - A price reduction of 87% would be required for sacituzumab govitecan to be able to achieve an ICER of \$50,000 per QALY compared to TPC. <p>8. Należy wziąć pod uwagę wykonalność przyjęcia sacytuzumabu gowitekanu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Przy przedstawionej cenie należy uwzględnić wielkość niepewności wpływu na budżet, aby zapewnić wykonalność przyjęcia, biorąc pod uwagę różnicę między szacunkiem sponsora a ponowną analizą CADTH. <p><i>8. The feasibility of adoption of sacituzumab govitecan must be addressed.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - At the submitted price, the magnitude of uncertainty in the budget impact must be addressed to ensure the feasibility of adoption, given the difference between the sponsor's estimate and CADTH's reanalyses.
<p>La Haute Autorité de santé (HAS), 2021, Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/dc_2021_0228_trodelvy_cd_20210902_vd.pdf [data dostępu: 20.01.2022 r.]</p>	<p>Leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną z nich w stadium zaawansowanym.</p> <p><i>Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé.</i></p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>ANSM (Krajowa Agencja Bezpieczeństwa Leków i Produktów Zdrowotnych) uznała, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku we wskazaniu "Leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali dwie lub więcej linii leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w stadium zaawansowanym" „były zdecydowanie przypuszczalne”.</p> <p><i>L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé » étaient fortement présumées».</i></p>

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
			<p>Ponadto Komitet ds. Przejrzystości (CT) uznał, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wskazanie, o którym mowa we wniosku, stanowi poważną i powodującą niepełnosprawność chorobę, ponieważ potrójnie ujemny rak piersi wiąże się z wyraźnie złym rokowaniem, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą tylko 14,5 miesiąca, a 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym 11,3%. Jest to wyniszczająca choroba, potwierdzona przez stowarzyszenia pacjentów, która ma duży wpływ na życie społeczne, emocjonalne, rodzinne i zawodowe związane z bólem, pogorszeniem stanu ogólnego, chronicznym zmęczeniem, depresją i utratą autonomii. - Nie ma odpowiedniego leczenia, o ile leczenie drugiego rzutu i dalsze opiera się głównie na monochemioterapii, której skuteczność jest ograniczona, z krótką medianą przeżycia bez progresji i całkowitym czasem przeżycia (odpowiednio około 3 i 6 miesięcy). - Nie można odroczyć wdrożenia leczenia, ponieważ jest to leczenie specyficzne dla raka z zamiarem wyleczenia choroby, której rokowanie życiowe w zaawansowanym stadium jest niepomysłne w krótkim okresie (mediana przeżycia w stadium przerzutowym rzędu 14 miesięcy). - Zakłada się, że ten produkt leczniczy jest innowacyjny w odniesieniu do klinicznie istotnych porównań, ponieważ jest to w szczególności nowy sposób leczenia choroby, przynoszący istotną zmianę pacjentom pod względem skuteczności oraz że produkt leczniczy ma plan odpowiedniego rozwoju. <p><i>Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du sein triple négatif est associé à un pronostic nettement péjoratif, avec une survie globale médiane de seulement 14,5 mois, et un taux de survie à 5 ans de 11,3%. Il s'agit d'une maladie invalidante corroborée par les associations de patients, avec des impacts majeurs sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie.</i> - <i>Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les traitements en seconde ligne et au-delà sont fondés principalement sur des monochimiothérapies dont l'efficacité est limitée avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes (environ 3 et 6 mois respectivement);</i> - <i>La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative pour une maladie dont le pronostic vital au stade avancé est engagé à court terme (médiane de survie de l'ordre de 14 mois au stade métastatique);</i> - <i>Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit notamment d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes</i>

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
			<p><i>d'efficacité et que le médicament dispose d'un plan de développement adapté.</i></p> <p>Przystosowując uzasadnienie opinii Komitetu ds. Przejrzystości, kolegium uznaje, że kryteria, o których mowa w kodeksie zdrowia publicznego, są zatem w tym przypadku spełnione. W związku z tym planowana autoryzacja wczesnego dostępu zostaje przyznana produktowi leczniczemu: sacytuzumab govitecan Trodelvy.</p> <p><i>S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce. Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue est octroyée à la spécialité : Sacituzumab govitecan Trodelvy.</i></p> <p>Ten produkt leczniczy należy do kategorii produktów leczniczych wydawanych na receptę szpitalną.</p> <p><i>Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.</i></p> <p>Niniejsze zezwolenie jest ważne przez okres jednego roku od daty ogłoszenia. Może zostać odnowione na warunkach przewidzianych w kodeksie zdrowia publicznego.</p> <p><i>La présente autorisation est valable pour une durée de 1 an à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues du code de la santé publique.</i></p>
<p>Zorginstituut Nederland, 2021, Holandia, https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen [data dostępu: 20.01.2022]</p>	<p>Wcześniej leczony przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi.</p> <p><i>Eerder behandelde gemetastaseerde triple negatieve borstkanker.</i></p>	<p>W trakcie</p>	<p>Lek Trodervy znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogi leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>).</p> <p>W blokadzie umieszczane są tyko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek kwalifikuje się do blokady, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Koszt leku stosowanego w leczeniu jednego lub więcej nowych wskazań w całej Holandii przekracza 40 mln EUR rocznie. W tym przypadku wszystkie nowe wskazania są umieszczane w blokadzie. - Koszt leku dla nowego wskazania na jednego pacjenta wynosi 50 000 EUR lub więcej rocznie i wynosi łącznie co najmniej 10 mln EUR. W tym przypadku tylko nowe wskazanie jest umieszczane w blokadzie. <p>W ramach blokady mowa tylko o kosztach leku. Pozostałe koszty leczenia, takie jak pobyt w szpitalu, zostaną zwrócone przez ubezpieczyciela zdrowotnego.</p> <p><i>Alleen geneesmiddelen of behandelingen met een hoge prijs of groot financieel risico worden in de sluis geplaatst. Een middel komt in aanmerking voor de pakketsluis als:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>De kosten voor een geneesmiddel voor de behandeling van 1 of meerdere nieuwe indicaties in heel Nederland meer dan € 40 miljoen per jaar zijn. In dit geval worden alle nieuwe indicaties in de sluis geplaatst.</i> - <i>De kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie per patiënt jaarlijks € 50.000 of meer zijn en in totaal € 10 miljoen of meer per jaar bedragen. In dit geval wordt alleen de nieuwe indicatie in de sluis geplaatst.</i> <p><i>Alleen de verstrekking van het geneesmiddel gaat in de sluis. De overige onderdelen van de behandeling, zoals opname in het ziekenhuis, zal de zorgverzekeraar vergoeden.</i></p>

Nazwa instytucji, rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie oceny
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), 2022, Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/762/ [data dostępu: 20.01.2022 r.]	Rak piersi, potrójnie negatywny, co najmniej dwie wcześniejsze terapie. <i>Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vortherapien.</i>	W trakcie	Termin publikacji: połowa maja 2022 r. <i>Beschlussfassung: Mitte Mai 2022</i>
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), 2022, Szwecja https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html [data dostępu: 20.01.2022 r.]	W potrójnie ujemnym raku piersi. <i>Vid trippelnegativ bröstcancer.</i>	W trakcie	Nie podano przewidywanej daty publikacji.

Źródło: opracowanie własne na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

W rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W przypadku rekomendacji francuskiej dotyczą one czasowego, na jeden rok, pozwolenia na refundację. W przypadku rekomendacji kanadyjskiej zwraca się uwagę m.in. obniżenie ceny leku.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii sacytuzumabem gowitekanem dla jednego pacjenta wyniósłby ponad ████████ PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósłby ok. ████████ PLN.

Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywoźnym wyniósł 0,41 LYG (95%CI: 0,39 – 0,43), natomiast ICER ok. ████████ PLN/LYG, ████████ próg opłacalności kosztowej o ok. ████████.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej interwencji. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. ████████ PLN/LYG i ████████ próg efektywności kosztowej o ok. ████████.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. ████████ PLN/LYG (próg ████████).

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Trodelvy odnaleziono 1 analizę kanadyjską oraz w ramach przeglądu systematycznego 1 artykuł z analizą ekonomiczną dla płatnika chińskiego i amerykańskiego.

Kanadyjska analiza CADATH nie podaje obliczonego QALY, jednak ICER dla sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z jednoskładnikową chemioterapią wynosi 375 333 CAD/QALY (1 205 682 PLN*/QALY). W analizie wskazuje się na liczne ograniczenia i duże niepewności związane z wyliczeniem ICER.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej dokonanej dla płatnika chińskiego i amerykańskiego efekty zdrowotne wyniosły: 0,41 LYG i 0,35 QALY, natomiast ICER dla sacytuzumabu gowitekanu vs. chemioterapia wyniósł 6 375 856 CNY (924 037 USD)/QALY (4 114 977* PLN/QALY) w Chinach i 501 123 USD/QALY (2 057 010* PLN/QALY) w USA. Wyniki te wskazują, że sacytuzumab gowitekan prawdopodobnie nie będzie opłacalnym sposobem leczenia mTNBC, zarówno w Chinach, jak i USA, ze względu na przekroczenie progu gotowości do zapłaty.

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 28.01.2022 r. (1 CAD = 3,2123 PLN; 1 CNY = 0,6454 PLN; 1 USD = 4,1048 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursyva.html> [data dostępu: 31.01.2022].

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Trodelvy odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Kanada, Francja), 5 informacji o trwającej ocenie (Wielka Brytania, Szkocja, Holandia, Niemcy, Szwecja) i 1 informację o odstąpieniu od oceny (Walia). W rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W przypadku rekomendacji

francuskiej dotyczą one czasowego, na jeden rok, pozwolenia na refundację. W przypadku rekomendacji kanadyjskiej zwraca się uwagę m.in. konieczność obniżenia ceny leku.

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku. Wyniki zagranicznych analiz farmakoekonomicznych są [redacted] z wyliczeniami wykonanymi przez Agencję na potrzebę niniejszego opracowania.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie otwarte.
- Brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.
- Mała liczba mężczyzn w badaniu rejestracyjnym. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Brak szerokiego wyboru substancji czynnej w ramieniu komparatora. Lekarz nie mógł wybrać ani platyny, ani antracyklin, które mogły być preferowane w tej sytuacji.
- Hipotezą badawczą w zakresie jakości życia było *non-inferiority* przez co niemożliwym jest wykazanie wyższości sacytuzumabu gowitekanu nad chemioterapią w ramieniu kontrolnym w zakresie poszczególnych domen.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Uczestnicy badania pochodzili z krajów takich, jak Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone. 99,6% badanych stanowiły kobiety; 79% uczestników stanowiła rasa biała.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe przeszacowanie docelowej populacji.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- W modelu założono, że pacjent przyjmuje lek dożywno, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.
- Dane z badania wskazują, że leczenie nie wpływa na jakość życia, wobec czego założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów.
- Modelowanie ograniczono do okresu 30 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Wyniki analiz są podobne do tych uzyskanych w innych modelach.
- Duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo (wyniki analiz ██████████ i innych agencji).
- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).
- W analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych.
- Nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia przed śmiercią (prawdopodobnie czas leczenia będzie krótszy niż czas przeżycia).

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Ze względu na brak dowodów dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii, interwencja nie jest efektywna kosztowo.

-
- Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej, umożliwiając jednocześnie zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Dorośli pacjenci 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.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR).

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Mediana OS – 11,8 miesiąca.
- Mediana PFS dla populacji ogólnej – 4,8 miesiąca.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 31% leczonych.

10 PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Bardia 2021** Bardia A et al, *ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.
- Chen 2021** Chen J, Han M, Liu A, Shi B, *Economic Evaluation of Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in China and the US*, *Front Oncol*. 2021 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.734594/full> [data dostępu: 20.01.2022]
- Jassem 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al., *Breast cancer*, *Oncol Clin Pract* 2018
- Kassam 2009** Kassam F et al, *Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design*, *Clin Breast Cancer*, 2009 Feb;9(1):29-33
- Nowacka-Zawisza 2013** Nowacka-Zawisza M, Krajewska WM, *Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne* Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne, *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2013.
- Olivier 2022** Olivier T, Prasad V. *Sacituzumab govitecan in metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Four design features in the ASCENT trial potentially favored the experimental arm*, *Transl Oncol*. 2022;15(1):101248. doi:10.1016/j.tranon.2021.101248
- Olszewski 2021** Olszewski W, Pogoda K, *Potrójnie ujemny rak piersi — od diagnostyki do immunoterapii*, *Onkol Prakt Klin Edu* 2021;7(3):182-187
- Ryś-Bednarska 2012** Ryś-Bednarska M. i Romanowicz H., *Nowotwory*, *Journal of Oncology*, 2012, volume 62, number 6, 450–454

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2021** <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/sacituzumab-govitecan-trodelvy/> [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- CADTH 2021** https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0254%20Trodelvy%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021_for%20posting.pdf [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- Cardoso 2018** Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et. al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5), 2020 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd
- ESO-ESMO 2020** <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942460-3> [data dostępu: 20.01.2022]
- G-BA 2022** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/762/> [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- HAS 2021** https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/dc_2021_0228_trodelvy_cd_20210902_vd.pdf [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 2.2022 – December 20, 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [data dostępu: 20.01.2022]
- NICE 2022** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10829> [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- PTOK 2018** http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf [data dostępu: 20.01.2022]
- PTP 2013** http://pol-pat.pl/pliki/files/standardy_pdf/2.2_piersi.pdf [data dostępu: 31.01.2022]
- SMC 2022** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacituzumab-govitecan-trodelvy-full-smc2446/> [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- TLV 2022** <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [data dostępu: 20.01.2022 r.]
- Zorginstituut Nederland 2021** <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen> [data dostępu: 20.01.2022]

Pozostałe publikacje

- AOTMiT 80/2020 Kadcyła** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/080/AWA/80%20AWA%20WS%204331.2.2020%20KADCYLA%20BIP.pdf [data dostępu: 26.01.2022]
- AOTMiT 197/2020 opinia RP, Tecentriq** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/197/ORP/U_38_306_21092020_o_235_Tecentriq_atez_olizumab_RDTL.pdf
- AOTMiT 197/2020 rekomendacja Tecentriq** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/197/REK/OpiniaRDTLnr118_2020Tecentriq.pdf
- AOTMiT 198/2020 opinia RP Abraxane** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/198/ORP/U_38_305_21092020_o_234_Abraxane_nab-pakiltaksel_RDTL.pdf
- AOTMiT 198/2020 rekomendacja Abraxane** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/198/REK/OpiniaRDTLnr117_2020Abraxane.pdf

AOTMiT 297/2020 opinia RP Lynparza	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/297/ORP/U_54_447_21122020_o_344_Lynparza_olap_aryb_RDTL_zacz_REOPTR.pdf
AOTMiT 297/2020 rekomendacja Lynparza	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/297/REK/169_2020_Lynparza.pdf
Cennik Alfa-Lek	https://alfa-lek.pl/pl/badania_laboratoryjne/42_histopatologia' [data dostępu: 31.01.2022]
Cennik ZWPS	http://zwps.pl/portal/wp-content/uploads/2018/05/Cennik-Bada%C5%84-Patomorfologicznych.pdf [data dostępu: 31.01.2022]
Clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02574455 [data dostępu: 04.02.2022]
Clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631552 [data dostępu: 04.02.2022]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html [data dostępu: 19.01.2022 r.]
EMA, ChPL Halaven	Charakterystyka Produktu Leczniczego Halaven https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 26.01.2022 r.]
EMA, ChPL, Trodelvy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trodelvy, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 19.01.2022 r.]
EMA, EPAR Trodelvy	European public assessment report Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.01.2022]
FDA	https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard [data dostępu: 19.01.2022 r.]
GHDX	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 27.01.2022 r.]
IPDfromKM	Na Liu and J.Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM
KRN	http://onkologia.org.pl/ [data dostępu: 20.01.2022]
Narodowy Bank Polski	https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html [data dostępu: 31.01.2022]
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [data dostępu: 10.01.2022 r.]
Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r.	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 opublikowane dnia 29 października 2021 r. w Monitorze Polskim (M.P. 2021 poz. 991) https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000991/O/M20210991.pdf (data dostępu: 27.01.2022)
survHE	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 (URL: https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14)
URPL	http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa [data dostępu: 19.01.2022 r.]
VigiAccess	http://www.vigiaccess.org/ [data dostępu: 19.01.2022 r.]
Wikipedia	https://pl.wikipedia.org/wiki/Chemioterapia_nowotwor%C3%B3w [data dostępu: 26.01.2022 r.]
Wojciechowska 2018	Wojciechowska U., Didkowska J. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2020 http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf / [dostęp: 06.12.2021].

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR dla leku Trodelvy

Disease or condition

The initially claimed indication was: "TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies, including at least one prior therapy for locally advanced or metastatic disease." Following recommendation by the CHMP the applicant agreed to a revised indication wording: Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease (see section 5.1).

Epidemiology and risk factors

Triple-negative breast cancer (TNBC), accounts for approximately 15% of invasive breast cancers [DeSantis et al, 2016; Plasilova et al, 2016; Kohler et al, 2015]. TNBC is more common in younger women than in older women and in black persons than in persons of other races and ethnic groups. Other risk factors for the disease include the presence of a breast cancer susceptibility gene (BRCA) mutation, premenopausal status, obesity, and maternal-related factors such as parity and age at first pregnancy [Trivers et al, 2009; Plasilova et al, 2016]

Biologic features Aetiology and pathogenesis

TNBC is defined by a lack of tumor-cell expression of the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [Anders et al, 2013].

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

TNBC is associated with aggressive tumour biology and a poor prognosis. TNBC is often associated with visceral metastases and mTNBC is incurable [Kassam et al, 2009].

Management

Targeted therapies have benefited patients with other subtypes of breast cancer and several targeted therapies for hormone receptor positive (HR+) and HER2-positive breast cancer are available; however, sequential single-agent chemotherapy remains the standard of care for patients with mTNBC [Cardoso et al, 2020]. There is no preferred or standard regimen used and in general, patients first receive standard chemotherapy regimens that include either a taxane and/or anthracycline. However, a majority of patients have disease progression after receiving first-line therapy and standard therapeutic options are limited to chemotherapy (eg, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine or albuminbound paclitaxel, and combination regimens for patients who present with visceral crisis). Standard chemotherapy is associated with low response rates (10 to 15%) and short progression-free survival (PFS) (2 to 3 months) among patients with pretreated mTNBC [Brufsky et al, 2012; Perez et al, 2010; Twelves et al, 2016; Park et al, 2019]. Overall survival (OS) among patients with this form of breast cancer has not changed over the past 20 years and patients with mTNBC continue to have a considerably worse OS when compared with their metastatic breast cancer counterparts [Zeichner et al, 2016]. For patients whose tumours are programmed death-ligand 1 (PD-L1) positive, atezolizumab in combination with nab-paclitaxel has been approved for mTNBC while the poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase inhibitors (PARPi), olaparib and talazoparib, have been approved for patients with TNBC who harbour a germline BRCA 1 or 2 mutation and have been previously treated with chemotherapy. Treatment options are limited for patients who have received 2 or more regimens in the metastatic setting, highlighting the need for advances in therapeutic options for these patients.

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 35. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Trodelvy w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	((("Triple Negative Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Triple Negative Breast Neoplasms"[Title/Abstract] OR "triple negative breast cancer"[Title/Abstract]) AND ("unresectable"[Title/Abstract] OR "metastatic"[Title/Abstract]) AND ("sacituzumab govitecan"[Title/Abstract] OR "Trodelvy"[Title/Abstract])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]))	2
#12	((Triple Negative Breast Cancer [Title/Abstract] OR (Triple Negative Breast Neoplasms [Title/Abstract]) OR ("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh] AND ((unresectable[Title/Abstract] OR (metastatic [Title/Abstract])) AND ((sacituzumab govitecan[Title/Abstract] OR (Trodelvy[Title/Abstract]))	48
#11	(sacituzumab govitecan[Title/Abstract] OR (Trodelvy[Title/Abstract]))	128
#10	Trodelvy[Title/Abstract]	10
#9	sacituzumab govitecan[Title/Abstract]	126
#8	((Triple Negative Breast Cancer [Title/Abstract] OR (Triple Negative Breast Neoplasms [Title/Abstract])) OR ("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh] AND ((unresectable[Title/Abstract] OR (metastatic [Title/Abstract]))	2 374
#7	((unresectable[Title/Abstract] OR (metastatic [Title/Abstract]))	268 637
#6	metastatic[Title/Abstract]	253 037
#5	unresectable[Title/Abstract]	21 174
#4	((Triple Negative Breast Cancer [Title/Abstract] OR (Triple Negative Breast Neoplasms [Title/Abstract])) OR ("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh])	13 275
#3	Triple Negative Breast Cancer[Title/Abstract]	11 946
#2	Triple Negative Breast Neoplasms[Title/Abstract]	92
#1	"Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh]	7 324

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Trodelvy w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	#13 AND #18	25
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	1 190 448
#17	("RCT"):ti,ab,kw	32 223
#16	("randomized"):ti,ab,kw	1 130 748
#15	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	612 545
#14	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	722 327
#13	#9 AND #12	27
#12	#10 OR #11	44
#11	(Trodelvy):ti,ab,kw	3
#10	(sacituzumab govitecan):ti,ab,kw	44
#9	#7 AND #8	720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 723
#7	#5 OR #6	33 112
#6	(metastatic):ti,ab,kw	29 512
#5	(unresectable):ti,ab,kw	6 059
#4	(mTNBC):ti,ab,kw	123
#3	(Triple Negative Breast Neoplasms):ti,ab,kw	638
#2	(Triple Negative Breast Cancer):ti,ab,kw	1 709
#1	MeSH descriptor: [Triple Negative Breast Neoplasms] explode all trees	328

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Trodelvy w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 24.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	13 and "controlled clinical trial".sa suba.	2
#13	9 and 12	101
#12	10 or 11	229

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	13 and "controlled clinical trial".sa suba.	2
#11	Trodelvy.ab,kf,ti.	15
#10	sacituzumab govitecan.ab,kf,ti.	226
#9	5 and 8	6 214
#8	6 or 7	403 052
#7	Metastatic.ab,kf,ti.	378 818
#6	unresectable.ab,kf,ti.	35 029
#5	1 or 2 or 3 or 4	29 900
#4	mTNBC.ab,kf,ti.	366
#3	Triple Negative Breast Cancer.ab,kf,ti.	20 509
#2	Triple Negative Breast Neoplasms.ab,kf,ti.	144
#1	exp Triple Negative Breast cancer/	27 390

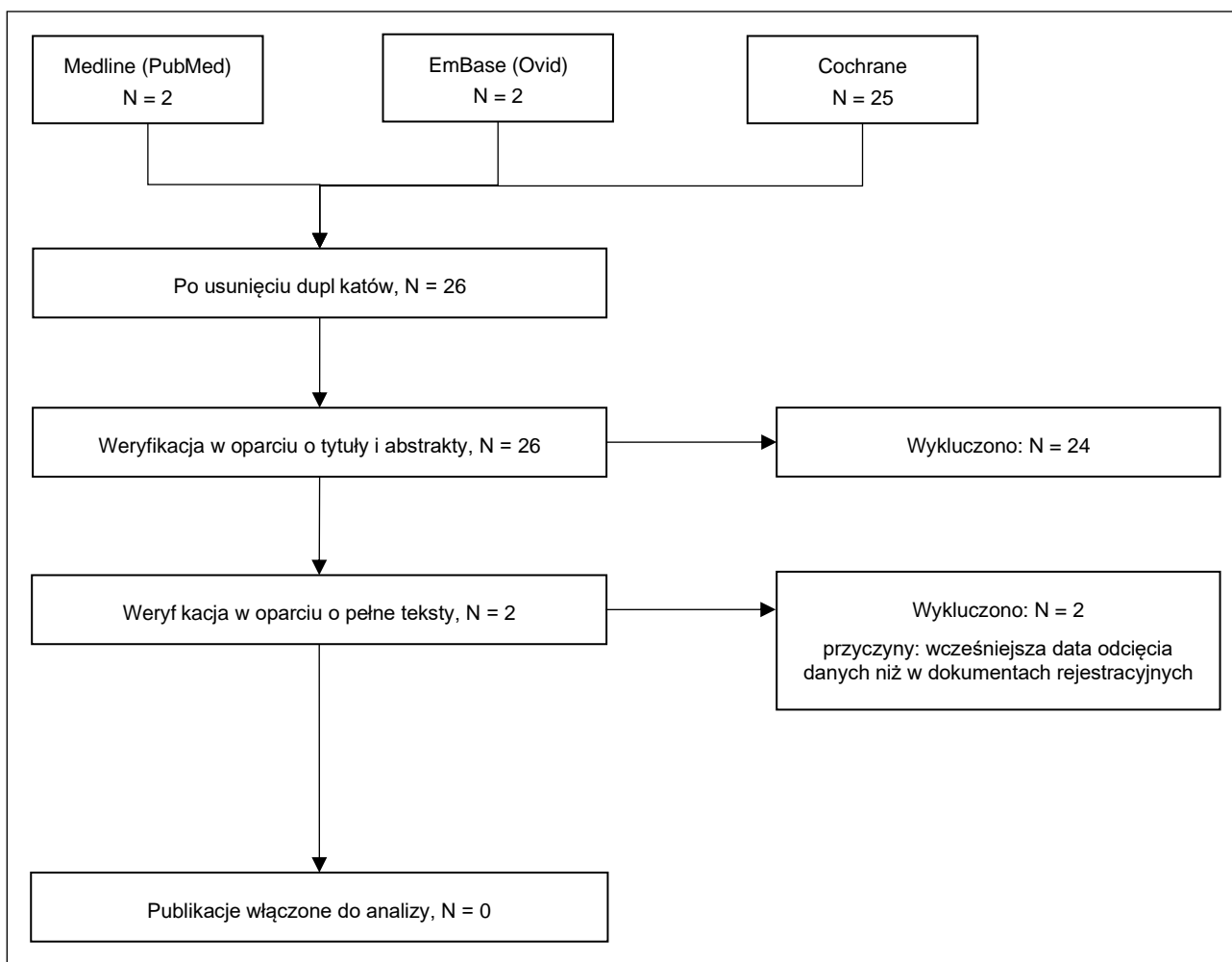
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.01.2022 r.)

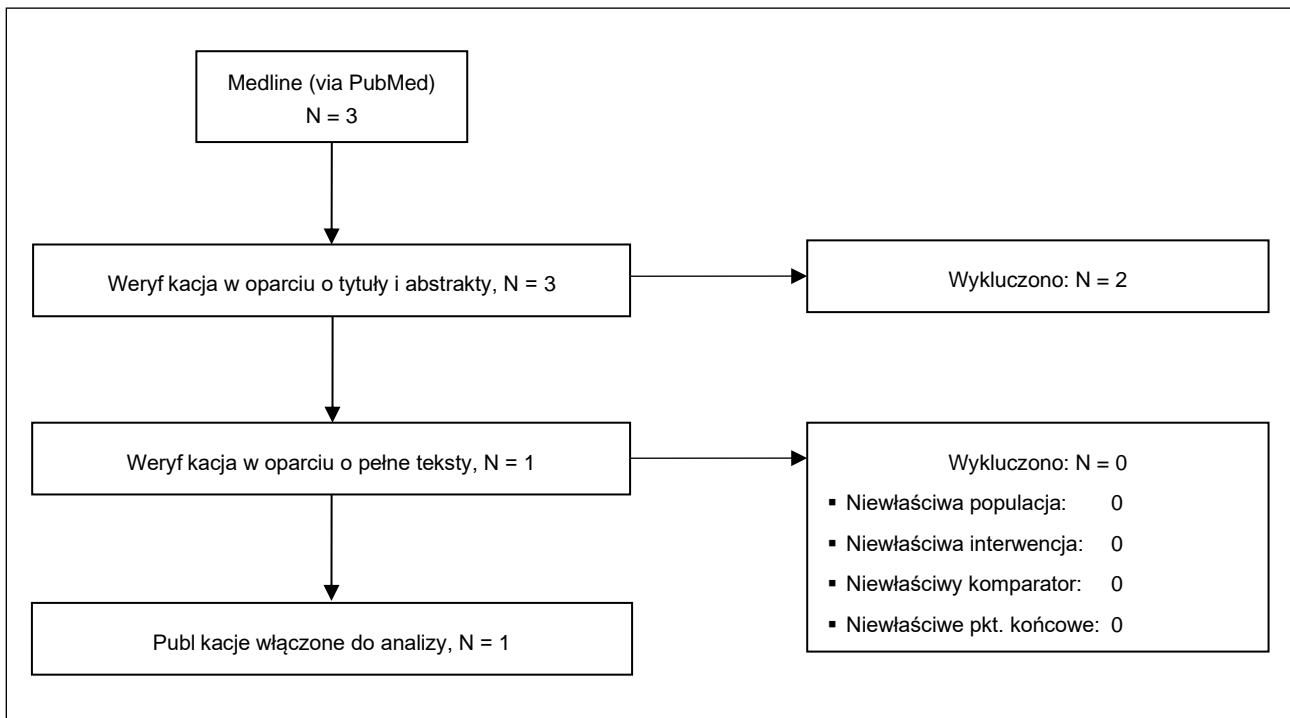
Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	((trodelvy) OR (sacituzumab govitecan)) AND (english[Filter])	136
#2	(((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 415 858
#3	#1 AND #2	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 11. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Trodelvy



Rysunek 12. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Trodelvy