



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Elahere (mirwetuksymab sorawtanzyny)
we wskazaniu:
w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek
z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu
złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu
lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem
folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od
jednego do trzech schematów leczenia systemowego

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2024

Nr: WS.425.1.2024.34

Data ukończenia: 12.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE.....	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE	7
1.1 Przedmiot analizy	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	18
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	20
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	21
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	21
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	23
4.1 Szacowanie wielkości populacji	23
4.1.1. Opis metodyki	23
4.1.2. Wyniki oszacowań	24
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	24
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	25
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	25
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
5.3 Opis badań	26
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	29

5.5	Ocena jakości badań	35
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	35
5.5.2.	Opis komparatora	35
5.5.3.	Opis punktów końcowych	36
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	36
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	36
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	37
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	37
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI	38
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	38
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	43
6.3	Podsumowanie siły interwencji	47
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	50
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	50
7.1.1.	Założenia	50
7.1.2.	Dane wejściowe	51
7.1.3.	Wyniki	52
7.2.	Model farmakoekonomiczny	53
7.2.1.	Założenia	53
7.2.2.	Dane wejściowe	54
7.2.3.	Wyniki	54
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	56
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	58
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	59
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	61
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	61
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	61
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	61
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	61
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	61
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	61
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	63
9.1.	Populacja docelowa	63
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	63
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	63
10.	PIŚMIENNICTWO	64
11.	ZAŁĄCZNIKI	67
11.1.	Fragmenty EPAR	67
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	70

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	77
11.4. Strategie wyszukiwania publikacji	82
11.5. Diagram selekcji publikacji	83
11.6. Strategia wyszukiwania HTA.....	83
11.7. Diagram selekcji HTA.....	84

WYKAZ SKRÓTÓW

AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
Agencja/ AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIBW	skorygowana należna masa ciała (ang. <i>adjusted ideal body weight</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
BICR	niezależny, zaślepiiony przegląd centralny (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>)
BRCA	gen raka piersi (ang. <i>breast cancer gene</i>)
CA-125	(ang. <i>cancer antigen-125</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOC	nabłonkowy rak jajnika (ang. <i>epithelial ovarian cancer</i>)
EORTC QLQ-OV28	(ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ovarian cancer module</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESGO	(ang. <i>European Society of Gynaecological Oncology</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESP	(ang. <i>European Society of Pathology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FIGO	(ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
FRα	receptor folianowy alfa
GGN	górna granica normy
HGSC	niskozróżnicowany rak surowiczy (ang. <i>high-grade serous carcinoma</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazart ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
i.v.	dożylnie
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IHC	immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
IPD	indywidualne dane pacjentek (ang. <i>individual patient data</i>)

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCI	dolny przedział ufności
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MIRV	mirwetuksymab sorawtanzyny
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
Pac	paklitaksel
PARPi	inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. <i>poly ADP-ribose Polymerase inhibitor</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentek (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	(ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>)
RMST	ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SOC	(ang. <i>System Organ Class</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
Topo	topotecan
TR	związane z leczeniem (ang. <i>treatment related</i>)
UCI	górną przedział ufności
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, docetaksel, etopozyd, bewacyzumab (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oraz w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej).

2. Siła interwencji (**mirwetuksymab sorawtanzyny** / paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna albo topotekan)

- Skuteczność:
 - Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 16,46; w ramieniu komparatora: 13,34 (HR = 0,67 [95% CI: 0,531; 0,857]; p = 0,0011).
 - Jakość życia: różnice w wynikach dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w 8. lub 9. tygodniu w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/objawami żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/GI*) EORTC QLQ-OV28 pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie.
 - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana PFS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 5,62; w ramieniu komparatora: 3,98 (HR= 0,65 [95% CI: 0,521; 0,808]; p<0,001).
 - Odsetek uczestników z obiektywną odpowiedzią ocenioną przez badacza był wyższy w ramieniu interwencji (42,3%; 95%CI: 35,8; 49,0) niż w ramieniu komparatora (15,9%; 95% CI: 11,4; 21,4) (p<0,0001).
 - Czas trwania odpowiedzi: mediana DoR [miesiące]: w ramieniu interwencji: 6,77; w ramieniu komparatora: 4,47 (HR = 0,62; 95% CI: 0,40; 0,97).
- Bezpieczeństwo:
 - TEAE prowadzące do zgonu w obu ramionach badania wyniosły 2%; SAE (interwencja vs. komparator): 24% vs. 33%.
 - Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły w głównym badaniu rejestracyjnym z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w ramieniu porównawczym (>10 p.p.) obejmowały: biegunkę (29% vs. 17%), ból brzucha (30% vs. 15%) niewyraźne widzenie (41% vs. 2%), keratopatię (32% vs. 0), suchotę oczu (28% vs. 2%).
 - Najczęstsze TEAE ≥ 3. stopnia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą technologią niż w grupie przyjmującej ChT (>10 p.p.) dotyczyły zaburzeń oczu.

3. Jakość dowodów naukowych

- Randomizowane badanie III fazy, ogólne ryzyko błędu systematycznego zgodnie z narzędziem RoB 2.0: niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należą: przeżycie całkowite jako drugorzędowy punkt końcowy oraz otwarty charakter badania.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 330 (290–370; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 100 (90–110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w drugim roku: 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.
- Szacowana populacja w okresie stabilnym: 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Elahere wskazany jest do stosowania w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego. Substancją czynną leku jest mirwetuksymab sorawtanzyny (kod ATC: L01FX26), który jest koniugatem przeciwciało-lek. Przeciwciało skierowane jest przeciwko receptorowi folianowemu alfa (FR α) i połączone z genotoksycznym związkiem DM4, który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy.

Elahere został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19.09.2024 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nabłonkowy rak jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*, EOC) obejmuje raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Znajduje się w pierwszej dziesiątce głównych przyczyn zgonów z powodu raka u kobiet na całym świecie. We wczesnym stadium rak jajnika z reguły przebiega bezobjawowo. Z tego względu często wykrywany jest po raz pierwszy w zaawansowanych stadiach, gdy rokowanie jest złe.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (z wyłączeniem ASCO, które dotyczą jedynie inhibitorów PARP) zalecają stosowanie w analizowanym wskazaniu liposomalnej doksorubicyny, topotekanu, gemcytabiny lub paklitakselu (ESMO: kategoria IB; NCCN: kategoria 2A). Ponadto, polskie wytyczne PTGO 2017, europejskie ESMO 2023 oraz amerykańskie NCCN 2024 rekomendują stosowanie (pegylowanej) liposomalnej doksorubicyny/paklitakselu/topotekanu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ESMO: kategoria IA; NCCN: kategoria 2A). Jedynie dokument NCCN 2024 uwzględnia ocenianą technologię w preferowanych schematach leczenia, we wskazaniu zgodnym z analizowanym w niniejszym raporcie (kategoria 1).

Przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu platynoopornego nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej była jedna substancja czynna: bewacyzumab, u pacjentki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją leku Avastin. Produkt leczniczy Elahere, jak i substancja czynna mirwetuksymab sorawtanzyny nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

W Polsce, w ramach chemioterapii, we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika lub rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, refundowane są następujące substancje czynne: paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, docetaksel, etopozyd, bewacyzumab (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oraz w skojarzeniu z paklitaksellem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej).

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków opornego na platynę nabłonkowego raka jajnika z dodatnim receptorem folianowym alfa oszacowana została na 330 (290–370) osób rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 5,62 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu normalnego: ok. 7,7 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentek w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 100 (90–110) osobo-lat. Z kolei populacja docelowa wyniesie ok. 200 (180–220) osobo-lat.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na m.in. założenia dotyczące odsetka pacjentek z EOC o wysokim stopniu złośliwości, platynoopornym i z wysoką ekspresją FR α . Co więcej, nie określano odsetka pacjentek z platynoopornością w zależności od przebytych linii leczenia (zgodnie ze wskazaniem lek może być stosowany u pacjentek, które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów

leczenia systemowego). Ponadto założono, że wszystkie pacjentki teoretycznie kwalifikujące się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Elahere u dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego, oceniano w wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie otwarte. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu MIRASOL jest fakt, że przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwalający na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Mediana OS wyniosła 16,46 miesiąca (95% CI: 14,46; 24,57) w ramieniu mirwetuksymabu sorawtanzyny i 12,75 miesiąca (95% CI: 10,91; 14,36) w ramieniu chemioterapii (HR= 0,67 [95% CI: 0,504; 0,885]; p=0,0046). Zaktualizowana (data odcięcia: 27.10.2023 r.) mediana OS wyniosła 16,46 miesiąca (95% CI: 14,36; 19,88) w ramieniu interwencji w porównaniu z 13,34 miesiąca (95% CI: 11,37; 15,44) w ramieniu komparatora (HR = 0,67 [95% CI: 0,531; 0,857]; p = 0,0011).

W przypadku oceny jakości życia na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w 8. lub 9. tygodniu w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/objawami żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/GI*) EORTC QLQ-OV28 różnice w wynikach pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie.

Mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 5,62 miesiąca (95% CI: 4,34; 5,95) w ramieniu interwencji i 3,98 miesiąca (95% CI: 2,86; 4,47) w ramieniu porównawczym. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (HR= 0,65 [95% CI: 0,521; 0,808]; p<0,001).

Odsetek uczestników z obiektywną odpowiedzią ocenioną przez badacza był wyższy w ramieniu interwencji (42,3%; 95%CI: 35,8; 49,0) niż w ramieniu komparatora (15,9%; 95% CI: 11,4; 21,4). Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (p<0,0001). Wśród pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyny u 12 (5,3%) wystąpiła całkowita, a u 84 (37,0%) częściowa odpowiedź na leczenie. Z kolei w ramieniu chemioterapii u żadnej pacjentki nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi, a PR zareportowano u 36 (15,9%) chorych. Dla pacjentek z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci CR lub PR (w ocenie badacza), mediana DOR wyniosła 6,77 miesiąca (95% CI: 5,62; 8,31) w ramieniu MIRV w porównaniu z 4,47 miesiąca (95% CI: 4,17; 5,82) w ramieniu chemioterapii (HR = 0,62; 95% CI: 0,40; 0,97).

Należy zaznaczyć, że otwarty charakter badania mógł wpłynąć zarówno na raportowanie wyników przez badaczy, jak i motywację pacjentek do pozostania w badaniu. Pomiędzy ramionami badania występuje nierównomierny rozkład pacjentek, które nie otrzymały leczenia (19 w ramieniu ChT w porównaniu z 9 w ramieniu MIRV) lub które wycofały zgodę na udział w badaniu (17 w ramieniu chemioterapii i 8 w ramieniu ocenianej interwencji), a ich charakterystyka nie jest znana, co może wpływać na ocenę wiarygodności wyników. Ponadto, obserwowane są różnice w wynikach raportowanych przez badacza, a tymi w ocenie niezależnego, zaślepionego przeglądu centralnego (ang. *blinded independent central review*, BICR).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

W głównym badaniu rejestracyjnym najczęstsze TEAE (>20% pacjentek) obejmowały:

- w ramieniu interwencji: mdłości (27%), biegunkę (29%), ból brzucha (30%), zaparcia (27%), zmęczenie (30%), niewyraźne widzenie (41%), keratopatię (32%), suchość oczu (28%) oraz neuropatię obwodową (22%);
- w ramieniu komparatora: mdłości (29%), zmęczenie (25%), anemię (34%) i neutropenię (29%).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w ramieniu porównawczym (>10 p.p.) obejmowały: biegunkę (29% vs. 17%), ból brzucha (30% vs. 15%), niewyraźne widzenie (41% vs. 2%), keratopatię (32% vs. 0%), suchość oczu (28% vs. 2%). Z kolei u większego odsetka pacjentek leczonych chemioterapią zareportowano neutropenię (29%) i anemię (34%) w porównaniu z pacjentkami leczonymi mirwetuksymabem sorawtanzyny (odpowiednio 11% i 10%).

Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane, zarówno w analizie zbiorczej, jak i głównym badaniu rejestracyjnym obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcje i infestacje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Wśród pacjentek w populacji analizy pierwotnej (N = 682), łącznie 77 (11%) pacjentek miało co najmniej 1 zgłoszone SAE związane z badanym lekiem. Najczęstszymi SAE związanymi z badanym lekiem wg klasyfikacji układów i narządów były: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2%) oraz zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania (1%).

W populacji objętej analizą pierwotną łącznie 29 (4,3%) pacjentek zmarło podczas leczenia i okresu obserwacji bezpieczeństwa, z czego 9 (1,3%) pacjentek z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (2,8%) pacjentek z powodu progresji choroby i jedna pacjentka w związku z sedacją paliatywną. Łącznie 283 (41,5%) pacjentek zmarło ponad 30 dni po podaniu ostatniej dawki, głównie z powodu PD. W głównym badaniu rejestracyjnym zgon z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem wystąpił u 1 uczestnika w grupie MIRV (posocznica neutropeniczna) i u 1 uczestnika, który otrzymał topotekan w grupie chemioterapii (wstrząs septyczny).

Profil zgłaszanych w bazie FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym oraz analizie zbiorczej bezpieczeństwa.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 1,9 mln PLN. Z kolei koszty terapii w przypadku komparatorów tj. paklitakselu, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i topotekanu wyniosły odpowiednio: ok. 2,5 tys. PLN, ok. 63,1 tys. PLN, ok. 17,7 tys. PLN. Oszacowany koszt w czasie PFS na jednego pacjenta dla mirwetuksymabu sorawtanzyny wyniósł ok. 1,2 mln PLN. Natomiast w przypadku komparatorów tj. paklitakselu, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i topotekanu odpowiednio: ok. 1,6 tys. PLN, ok. 40,6 tys. PLN, ok. 11,4 tys. PLN. Należy pamiętać, że zastosowane ceny nie uwzględniają instrumentów podziału ryzyka,

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,15**;
- w wariancie oczekiwanym: **0,37**;
- w wariancie optymistycznym: **0,85**.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 10 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 46 razy (2% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 8–12 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 37–54 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie od ok. 4,3 mln PLN/LYG (dla optymistycznego LYG) do 10 mln PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG) w horyzoncie dożywotnym (próg przekroczony ok. 20–46 razy). Ze względu na fakt, że dla wariantu pesymistycznego w horyzoncie dożywotnym, LYG wyszedł ujemny, odstąpiono od uwzględnienia ICER dla tej opcji.

Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dla leku Elahere.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez *Zhu et al.* dotyczyła porównania mirwetuksymab sorawtanzyny z chemioterapią wybraną przez badacza (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan). Oszacowane inkrementalne QALY w przypadku porównania mirwetuksymab sorawtanzyny z ChT wybraną przez badacza wyniosło 0,90. Z kolei oszacowany ICER wyniósł: 596 189 USD/QALY (~2 457 431 PLN/QALY).

Koszt ChT, podawania leku i testów immunohistochemicznych miały stosunkowo minimalny wpływ na wartości ICER. Wskazano, że schemat MIRV wykazywał prawie 0% szans na opłacalność przy amerykańskim progu opłacalności (ang. *willingness-to-pay*, WTP) wynoszącym 100 000 USD/QALY (~ 412 190 PLN/QALY). Przy odpowiednich progach WTP wynoszących 580 tys. USD/QALY (~ 2,4 mln PLN/QALY), 530 tys. USD/QALY (~ 2,2 mln PLN/QALY) i ponad 1 mln USD/QALY (ponad 4,1 mln PLN/QALY), MIRV wykazywał 50% szans na

opłacalność w populacjach pacjentek ogółem, pacjentek nieleczonych bewacyzumabem i pacjentek leczonych bewacyzumabem. Zaznaczono, że jeśli koszt MIRV zostałby zmniejszony do poniżej 33 164 USD (~136 699 PLN) za cykl (19,74 USD [-81,37 PLN] za mg), może to być opcja terapeutyczna efektywna kosztowo.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Elahere w analizowanym wskazaniu odnaleziono informacje o 2 trwających ocenach: w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz Holandii (Zorginstituut Nederland), a także jedną planowaną ocenę w Szwecji (TLV).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentek w badaniu (mediana czasu obserwacji w przypadku PFS wynosiła 11,2 miesiąca, a w przypadku OS – 13,1 miesiąca).
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Heterogeniczność populacji w ramieniu komparatora może negatywnie wpływać na wyniki dotyczące skuteczności.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia, ze względu na nieprzedstawienie bezpośrednich wyników otrzymanych w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/gastrointestinal*) EORTC QLQ-OV28.
- Populacja pacjentek była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentek w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Odchylenia od protokołu były częste (79% w ramieniu MIRV, 77% w ramieniu ChT), a poważne odchylenia od protokołu częstsze w ramieniu MIRV niż w ramieniu porównawczym (58% vs. 48%).
- Pomędzy ramionami badania występuje nierównomierny rozkład pacjentek, którzy nie otrzymali leczenia (19 w ramieniu ChT w porównaniu z 9 w ramieniu MIRV) lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu (17 w ramieniu chemioterapii i 8 w ramieniu ocenianej interwencji), a charakterystyka tych pacjentek nie jest znana.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie rejestracyjne było prowadzone w Polsce (ośrodki badawcze znajdowały się w Gdańsku, Lublinie, Olsztynie, Poznaniu oraz Warszawie).
- Pacjentki rasy białej stanowiły w głównym badaniu rejestracyjnym, odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora: 69% i 64% uczestników badania.

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych, podana liczba pacjentek w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Elahere w czasie trwania PFS oszacowano na 1,2 mln PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. 46 razy.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (m.in. badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Elahere 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; GTIN: brak.
Substancja czynna	mirwetuksymab sorawtanzyny
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego. ICD-10: C56, C57, C48 ICD-11: 2C73, 2C74, 2C51
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego ELAHERE to 6 mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. <i>adjusted ideal body weight</i> , AIBW), podawana raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w postaci infuzji dożylną do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie na podstawie AIBW zmniejsza zmienność ekspozycji u pacjentek z niedowagą lub nadwagą. Całkowitą dawkę produktu leczniczego ELAHERE oblicza się na podstawie AIBW każdej pacjentki, stosując następujący wzór: $\text{AIBW} = \text{należna masa ciała (IBW [kg])} + 0,4 \cdot (\text{rzeczywista masa ciała [kg]} - \text{IBW})$ $\text{IBW kobiety [kg]} = 0,9 \cdot \text{wzrost [cm]} - 92$
Droga podania	infuzja dożylna
Mechanizm działania	Mirwetuksymab sorawtanzyna jest koniugatem przeciwciała-lek. Przeciwciała jest zmodyfikowaną IgG1 skierowaną przeciwko receptorowi folianowemu alfa (FR α). Funkcją przeciwciała jest wiązanie się z FR α na powierzchni komórek raka jajnika. DM4 jest inhibitorem mikrotubul przyłączonym do przeciwciała poprzez rozszczepialny łącznik. Po związaniu się z FR α , mirwetuksymab sorawtanzyna ulega internalizacji, po czym następuje wewnątrzkomórkowe uwolnienie DM4 poprzez rozszczepienie proteolityczne. DM4 zakłóca sieć mikrotubul w komórce, powodując zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała-lek, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała-lek. Kod ATC: L01FX26
Status leku sierocego	tak; decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/15/1458 z dnia 19.03.2015 r.
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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	19.09.2024 r.; EU/1/24/1866/001
Podmiot odpowiedzialny	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Germany

Źródło: ChPL Elahere https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elahere-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.12.2024] i EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024].

Aktualnie nie istnieją żadne terapie skierowane przeciwko receptorowi folianowemu alfa (FR α). Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu mają odmienne od mirwetuksymabu sorawtanzyny mechanizmy działania.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas octowy lodowaty (E260), sodu octan (E262), sacharoza, polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z ChPL Elahere przeciwwskazaniem do stosowania leku są również (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5$ GGN z dowolną aktywnością AspAT),
- ciąża i karmienie piersią,
- noszenie soczewek kontaktowych.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Pacjentki powinny mieć status nowotworu FR α zdefiniowany jako $\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony metodą immunohistochemiczną (ang. *immunohistochemistry*, IHC) ocenianą za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) ze znakiem CE o odpowiednim przeznaczeniu. Jeśli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* ze znakiem CE nie jest dostępny, należy użyć alternatywnego, zwalidowanego testu.

Ponadto, zgodnie z ChPL Elahere przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Elahere należy:

- przeprowadzić badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie w lampie szczelinowej.

2.2.2.2 Monitorowanie

- Pacjentki należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów stanu zapalnego płuc, które mogą obejmować niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych. Za pomocą odpowiednich badań należy wykluczyć infekcyjną, nowotworową lub inną przyczynę takich objawów.
- Lekarz powinien monitorować pacjentki pod kątem toksyczności dla oczu i wstrzymać, zmniejszyć lub całkowicie zaprzestać podawania mirwetuksymabu sorawtanzyny w zależności od nasilenia i czasu trwania działań niepożądanych dotyczących oczu.
- Pacjentki należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów neuropatii, takich jak parestezje, uczucie mrowienia lub pieczenia, ból neuropatyczny, osłabienie mięśni lub zaburzenia czucia.
- Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Elahere z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. cerytynibem, klarytromycyną, kobicystatem, idelalizybem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, pozakonazolem, rytonawirem, telitromycyną, worykonazolem), pacjentki należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Elahere wskazany jest do stosowania w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego. Substancją czynną leku jest mirwetuksymab sorawtanzyny (kod ATC: L01FX26), który jest koniugatem przeciwciało-lek. Przeciwciało skierowane jest przeciwko receptorowi folianowemu alfa (FR α) i połączone z genotoksycznym związkiem DM4, który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy.

Elahere został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19.09.2024 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

UWAGI ANALITYKÓW:

Lek Elahere jest lekiem zatwierdzonym do leczenia pacjentek a populację w badaniu rejestracyjnym w 100% stanowiły kobiety. Należy jednak zaznaczyć, że wskazanie obejmuje również chorych na pierwotnego raka otrzewnej – mimo, że rak ten występuje rzadko, a stosunek mężczyzn do kobiet waha się od 0,0018 do 0,0045¹, nowotwór może wystąpić u mężczyzn. Dane literaturowe wskazują na wspólne pochodzenie nabłonka Müllera i podobne leczenie wszystkich trzech nowotworów tj. nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej^{2,3,4}. W związku z tym, w ocenie Analityków Agencji, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Elahere u **pacjentów płci męskiej** (do konsultacji z ekspertami klinicznymi).

¹ S.L. Neuhausen et al., Primary Peritoneal Serous Carcinoma in Men: A Rare and Non-BRCA-associated Entity, ANTICANCER RESEARCH 37: 3069-3072 (2017). doi:10.21873/anticancer.11662.

² L.P. Cobb et al., Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms, Gynecologic Oncology Research and Practice (2015) 2:1. DOI 10.1186/s40661-015-0008-z.

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66007/> [dostęp: 06.02.2025].

⁴ J. Prat, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 124, Issue 1, January 2014, Pages 1-5. DOI:10.1016/j.ijgo.2013.10.001.

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 Problem zdrowotny - Informacje ogólne^{5,6,7,8,9}

ICD-10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika, C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

ICD-11: 2C73 Malignant neoplasms of ovary 2C74 Malignant neoplasms of fallopian tube 2C51 Malignant neoplasms of peritoneum

Kod ORPHA:398934 Malignant epithelial tumor of ovary

Nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu oraz pierwotny rak otrzewnej to nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek nabłonkowych. Ze względu na swoje podobieństwo histopatologiczne są wspólnie klasyfikowane jako nabłonkowy rak jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*, EOC).

Nowotwory jajnika dzielą się na surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i nieodróżnicowane. Ponad 95% przypadków nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe. Rak surowiczy niskodróżnicowany o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high-grade serous carcinoma*, HGSC) stanowi 70% przypadków EOC.

We wczesnym stadium rak jajnika z reguły przebiega bezobjawowo. Z tego względu często wykrywany jest po raz pierwszy w zaawansowanych stadiach, gdy rokowanie jest złe.

Receptor folianowy alfa (FR α) jest glikoproteiną zlokalizowaną na powierzchni komórki. FR α wiąże się z wysokim powinowactwem do kwasu foliowego oraz jego pochodnych i pośredniczy w procesach komórkowych, w tym w podziale komórek, proliferacji i wzroście tkanek. Dystrybucja FR α w tkankach nienowotworowych jest ograniczona, jednak podwyższoną ekspresję zaobserwowano w kilku podgrupach nowotworów, w tym raku jajnika. Zgodnie z publikacją Previs 2025, 66,2% HGSC wykazuje wysoką ekspresję receptora folianowego alfa (FR α) zgodną z definicją wysokiej ekspresji tj. $\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony metodą IHC.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku liczba zachorowań na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej (kody ICD-10: C56, C57 oraz C48) wynosiła odpowiednio: 3 559, 157, 129, a liczba zgonów odpowiednio: 2 550, 221, 109.

Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika spada z 42% w stadium IIIA, 32% w stadium IIIC do 19% w stadium IV. Pacjentki, u których dochodzi do nawrotu choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii pierwszego rzutu zwykle mają niski odsetek odpowiedzi na kolejną chemioterapię (<15%), z przeżyciem wolnym od progresji wynoszącym 3-4 miesiące i medianą przeżycia poniżej roku.

⁵ EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024].

⁶ PTGO 2017.

⁷ A. Davis, A.V. Tinker, M. Friedlander, "Platinum resistant" ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit?, *Gynecologic Oncology* (2014), 133(3), 624-631. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.038

⁸ H.J. Bax et al., Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes, *Br J Cancer* **128**, 342–353 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02031-x>

⁹ Previs, Rebecca A. et al., Analysis of real world FR α testing in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers, *Gynecologic Oncology* **192** (2025), 102 – 110. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.11.010>

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, PTGO (<https://ptgo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- European Society of Gynaecological Oncology, ESGO (<https://www.esgo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2025 r. Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych, z czego opisano 6 ze względu na fakt, że pozostałe publikacje dotyczyły diagnostyki raka, bądź nie obejmowały docelowej populacji pacjentek. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Jedynie wytyczne NCCN z 2024 r. uwzględniają ocenianą w niniejszym raporcie technologię w leczeniu pacjentek w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że pozostałe dokumenty zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Elahere na terenie Unii Europejskiej.

Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi PTOK 2013 oraz PTGO 2017 terapia w przypadku nawrotów platynoopornych powinna obejmować: udział w badaniach klinicznych, (pegylowaną) liposomalną doksorubicynę, topotekan, gemcytabinę lub paklitaksel w rytmie co 7 dni. Ponadto, wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wymieniają również, w chemioterapii drugiej linii, pegylowaną liposomalną doksorubicynę (PLD) lub topotekan, lub w połączeniu z paklitakselem w rytmie co 7 dni albo w skojarzeniu z bewacyzumabem. Zaznaczono także, że nosiciele mutacji BRCA1/2 w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rucaparybu w monoterapii lub po 3 lub więcej liniach olaparybem w monoterapii.

Wytyczne ESMO 2023, podobnie jak polskie wytyczne kliniczne, rekomendują stosowanie u pacjentek opcji nieplatynowych, które obejmują paklitaksel, PLD, topotekan i gemcytabinę [I, B]. Ponadto, u pacjentek bez przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu i wcześniej nieleczonych bewacyzumabem, zalecają stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem, pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub topotekaniem [I, A]. Dokument ESGO-ESMO-ESP 2024 stanowiący konsensus ekspertów klinicznych, stanowi, że u pacjentek, którzy nie otrzymali wcześniej bewacyzumabu, należy rozważyć dodanie tego leku do cotygodniowego paklitakselu, PLD lub topotekanu [I, A]. Połączenie cotygodniowego paklitakselu i bewacyzumabu jest preferowaną opcją w oparciu o analizę podzbioru badań [II, A] (konsensus 87% (26) tak, 3% (1) nie, 10% (3) wstrzymało się od głosu). Zaleca się również rozważenie leczenia wspomagającego, gdy spodziewane korzyści z ChT są ograniczone [III, A] (konsensus: 100% (30) tak).

Amerykańskie wytyczne ASCO 2022, które stanowią aktualizację wytycznych z 2020 roku, dotyczą jedynie stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika. W dokumencie zaznaczono, że monoterapia PARPi nie jest zalecana w leczeniu pacjentek z nawracającym EOC z mutacją BRCA typu dzikiego oraz nabłonkowym rakiem jajnika opornym na platynę.

Dokument NCCN 2024 w preferowanych schematach leczenia, u pacjentek z nawrotową chorobą oporną na platynę, wskazuje:

- terapie cytotoksyczne, w tym: docetaksel, etopozyd, gemcytabinę, liposomalną doksorubicynę, paklitaksel, topotekan, a także cyklofosfamid/liposomalną doksorubicynę/paklitaksel/topotekan w skojarzeniu z bewacyzumabem (kategoria 2A);
- terapie celowane, w tym: bewacyzumab (kategoria 2A) oraz **mirwetuksymab sorawtanzyny** (pacjentki z nowotworem FR-alfa $\geq 75\%$ pozytywnych komórek nowotworowych]) (kategoria 1).

Dodatkowo, inne zalecane schematy leczenia obejmują:

- terapie cytotoksyczne, w tym: kapecytabina, karboplatyna, karoplatyna/docetaksel, karboplatyna/paklitaksel, karboplatyna/gemcytabina ± bewacyzumab, karboplatyna/liposomalna doksorubicyna ± bewacyzumab, karboplatyna/paklitaksel ± bewacyzumab, cyklofosfamid, cyklofosfamid/pembrolizumab/bewacyzumab, doksorubicyna, gemcytabina/bewacyzumab, gemcytabina/cisplatyna, ifosfamid, irynotekan, iksabepilon/bewacyzumab (kategoria 2B), melfalan, oksaliplatyna, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminami, pemetreksed, sorafenib/topotekan, winorelbina;
- terapie celowane: niraparyb (kategoria 3), olaparyb (kategoria 3), pazopanib (kategoria 2B) i rukaparyb (kategoria 3);
- terapie hormonalne, w tym: inhibitory aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol), octan gosereliny, octan leuprolidu, octan megestrolu i tamoksyfen.

W wytycznych podkreślono, że związki zawierające platynę mają ograniczoną aktywność, gdy choroba wykazuje wzrost po zastosowaniu schematu opartego na platynie, a ponowne podanie platyny w tym przypadku nie jest ogólnie zalecane. Jeśli nie zaznaczono inaczej, rekomendowane przez NCCN inne zalecane schematy leczenia należą do kategorii 2A.

Należy zaznaczyć, że odnalezione dokumenty podkreślają rolę włączenia opieki paliatywnej na tym etapie leczenia, a także udziału w badaniach klinicznych.

Wnioski:

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (z wyłączeniem ASCO, które dotyczą jedynie inhibitorów PARP) zalecają stosowanie w analizowanym wskazaniu liposomalnej doksorubicyny, topotekanu, gemcytabiny lub paklitakselu (ESMO: kategoria IB; NCCN: kategoria 2A). Ponadto, polskie wytyczne PTGO 2017, europejskie ESMO 2023 oraz amerykańskie NCCN 2024 rekomendują stosowanie (pegylowanej) liposomalnej doksorubicyny/paklitakselu/topotekanu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ESMO: kategoria IA; NCCN: kategoria 2A).

Jedynie dokument NCCN 2024 uwzględnia ocenianą technologię w preferowanych schematach leczenia, we wskazaniu zgodnym z analizowanym w niniejszym raporcie (kategoria 1).

UWAGI ANALITYKÓW:

Wytyczne NCCN wyróżniają także terapie przydatne w pewnych okolicznościach. Nie zostały one jednak uwzględnione w podsumowaniu ze względu na brak występowania wymienionych we wspomnianym dokumencie substancji zarówno w wytycznych polskich, jak i europejskich.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Elahere i substancja czynna mirwetuksymab sorawtanzyny nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego, nie odnaleziono rekomendacji Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości.

Zdecydowano się na poszerzenie populacji do pacjentek z opornym na platynę nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: platynooporny nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
bewacyzumab				
86/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 4 maja 2020 roku	nawrotowy rak jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).	Link	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: • Avastin (bevacizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, • Avastin (bevacizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56).
	Opinia nr 46/2020 z dnia 7 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	nawrotowy rak jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).	Link	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu platynoopornego nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej była jedna substancja czynna: bewacyzumab, u pacjentki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją leku Avastin.

Zarówno produkt leczniczy Elahere, jak i substancja czynna mirwetuksymab sorawtanzyny nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

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 analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

-
- wg EPAR:
 - paklitaksel;
 - pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD);
 - topotekan;
 - gemcytabina;
 - bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, PLD lub topotekanem u pacjentek bez przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu oraz wcześniej nieleczonych bewacyzumabem.
 - wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - paklitaksel;
 - pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD);
 - topotekan;
 - gemcytabina;
 - bewacyzumab;
 - bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, (pegylowaną) liposomalną doksorubicyną, topotekanem lub cyklofosfamidem;
 - docetaksel;
 - etopozyd;
 - mirwetuksymab sorawtanżyny,
 - kapecytabina,
 - karboplatyna,
 - karboplatyna w skojarzeniu z docelakselem albo paklitakselem,
 - karboplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną/liposomalną doksorubicyną/paklitakselem z lub bez bewacyzumabu,
 - cyklofosfamid oraz cyklofosfamid w skojarzeniu z pembrolizumabem i bewacyzumabem,
 - gemcytabina w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cisplatyną,
 - doksorubicyna,
 - ifosfamid,
 - irynotekan,
 - melfalan,
 - oksaliplatyna,
 - paklitaksel oraz paklitaksel związany z albuminami,
 - pemetreksed,
 - sorafenib w skojarzeniu z topotekanem,
 - winorelbina,
 - iksabepilon w skojarzeniu z bewacyzumabem (dla pacjentek leczonych wcześniej taksanami),
 - niraparyb (po wcześniejszych co najmniej 3 schematach chemioterapii, u których rak jest związany z HDR zdefiniowanym przez: patogenną lub podejrzaną patogenną mutację BRCA lub niestabilność genomową i progresję >6 miesięcy po odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny),
 - olaparyb (u pacjentek z patogennymi germinalnymi mutacjami BRCA z zaawansowanym rakiem jajnika, które były leczone dwiema lub więcej liniami chemioterapii),
 - pazopanib,
 - rukaparyb (pacjentki ze szkodliwą mutacją germinalną i/lub somatyczną BRCA z zaawansowanym rakiem jajnika, które były leczone co najmniej dwiema liniami chemioterapii),
 - inhibitory aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol),
 - octan gosereliny,
 - octan leuprolidu,
 - octan megestrolu,
 - tamoksyfen.

- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - mirwetuksymab sorawtanazy;
 - paklitaksel;
 - pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD);
 - topotekan.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r.¹⁰ we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika lub nawrotowy rak jajnika, jajowodu lub (pierwotny) rak otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48), refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48):
 - olaparyb w monoterapii (w leczeniu nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny).
- w ramach chemioterapii: paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, docetaksel, etopozyd, bewacyzumab (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oraz w skojarzeniu z paklitaksellem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej), siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, melfalan, metotreksat, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina oraz trabektedyna (w leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną).

UWAGI ANALITYKÓW:

Wytyczne NCCN 2024 wyróżniają także terapie przydatne w pewnych okolicznościach. Nie zostały one jednak uwzględnione w podsumowaniu wytycznych klinicznych oraz przeglądzie opcji terapeutycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu wg odnalezionych wytycznych klinicznych ze względu na brak występowania wymienionych we wspomnianym dokumencie substancji zarówno w wytycznych polskich, jak i europejskich. Ponadto, w przypadku niektórych rekomendowanych terapii w dokumencie zaznaczono, że dotyczą one konkretnej populacji pacjentów, która nie obejmuje pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (zgodnie z przyjętą definicją tj. nawrót choroby po nie więcej niż 6 miesiącach od zakończenia terapii pochodnymi platyny).

Należy zaznaczyć, że olaparyb refundowany w ramach programu lekowego B.50. oraz trabektydyna refundowana w ramach chemioterapii nie obejmują przedmiotowej populacji pacjentów – olaparyb ze względu na fakt, że może być stosowany przy nawrocie choroby, który nastąpił w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny (niezgodne z przyjętą definicją platynooporności), a trabektydyna z uwagi na wskazanie obejmujące platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentek. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

¹⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Tabela 3. przedstawia 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.

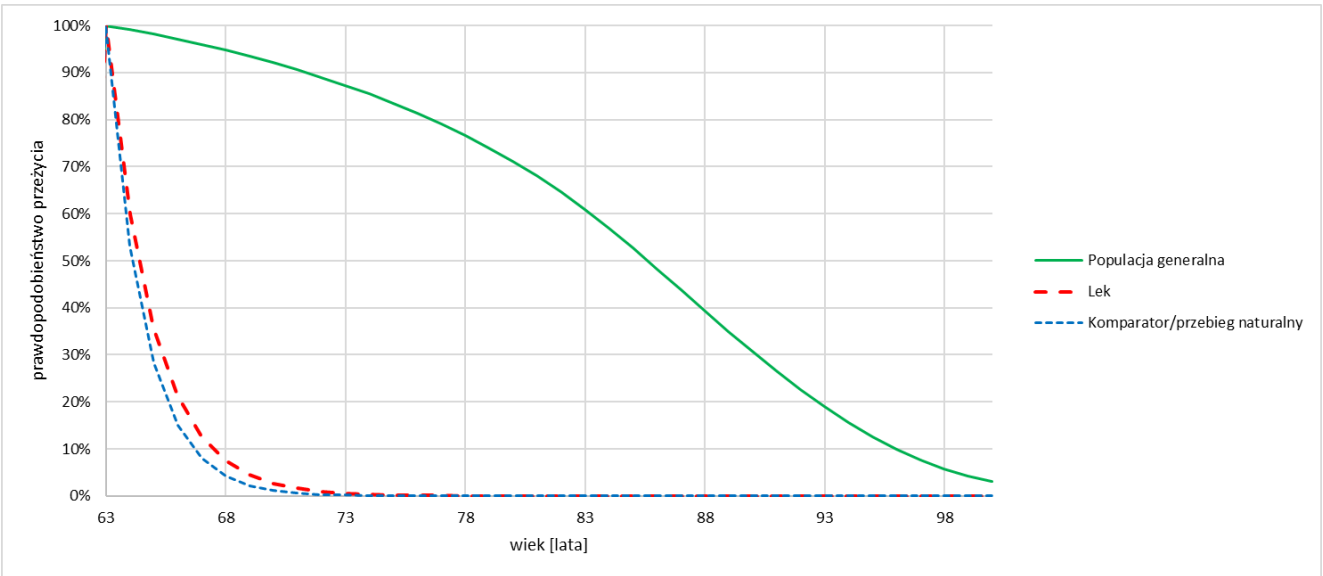
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 22,17. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 19,68, a w przypadku przyjętego komparatora (chemioterapia) 20,04. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiłyby 2,48, a przy zastosowaniu komparatora 2,13. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora byłyby równe 0,35, co stanowi ok. 2% zyskanych lat życia.

Tabela 3. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	22,17	2,48	2,13
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	19,68	20,04
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,35	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	2%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nabłonkowy rak jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*, EOC) obejmuje raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Znajduje się w pierwszej dziesiątce głównych przyczyn zgonów z powodu raka u kobiet na całym świecie. We wczesnym stadium rak jajnika z reguły przebiega bezobjawowo. Z tego względu często wykrywany jest po raz pierwszy w zaawansowanych stadiach, gdy rokowanie jest złe.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (z wyłączeniem ASCO, które dotyczą jedynie inhibitorów PARP) zalecają stosowanie w analizowanym wskazaniu liposomalnej doksorubicyny, topotekanu, gemcytabiny lub paklitakselu (ESMO: kategoria IB; NCCN: kategoria 2A). Ponadto, polskie wytyczne PTGO 2017, europejskie ESMO 2023 oraz amerykańskie NCCN 2024 rekomendują stosowanie (pegylowanej) liposomalnej doksorubicyny/paklitakselu/topotekanu w skojarzeniu z bewacyzumabem (ESMO: kategoria IA; NCCN: kategoria 2A). Jedynie dokument NCCN 2024 uwzględnia ocenianą technologię w preferowanych schematach leczenia, we wskazaniu zgodnym z analizowanym w niniejszym raporcie (kategoria 1).

Przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu platynoopornego nagłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej była jedna substancja czynna: bewacyzumab, u pacjentki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją leku Avastin. Produkt leczniczy Elahere, jak i substancja czynna mirwetuksymab sorawtanzyiny nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

W Polsce, w ramach chemioterapii, we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika lub rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, refundowane są następujące substancje czynne: paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, docetaksel, etopozyd, bewacyzumab (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oraz w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej).

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej (ICD-10: C48, C56, C57) w latach 2011-2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów) i prognozowanej zapadalności na raka jajnika na lata 2022-2050 z bazy Globocan. Dane dotyczyły kobiet w wieku 20-85 lat i starszych.

Tabela 4. Zachorowania na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej (ICD-10: C48, C56, C57) w latach 2011-2022

Rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
ICD-10: C48	97	110	124	95	94	118	92	119	106	115	101	126
ICD-10: C56	3 528	3 565	3 642	3 723	3 753	3 697	3 728	3 710	3 702	3 012	3 633	3 524
ICD-10: C57	120	132	121	174	152	111	134	143	146	150	183	157
Liczba chorych	3 745	3 807	3 887	3 992	3 999	3 926	3 954	3 972	3 954	3 277	3 917	3 807

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 16.01.2025].

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na raka jajnika w latach: 2022, 2025, 2030, 2035, 2040, 2045, 2050

Rok	2022	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Liczba chorych	4 658	4 829	5 037	5 200	5 287	5 289	5 244

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 16.01.2025].

Założono, że 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe¹¹ oraz, że wszyscy chorzy z rozpoznaniem ICD-10: C48 i C57 będą kwalifikowani jako chorzy z nabłonkowym rakiem jajnika.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym dobrano do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa 4. stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R²) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nabłonkowego raka jajnika, na lata 2023-2027 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na nabłonkowego raka jajnika w latach 2023-2027

Baza \ Rok	2023	2024	2025	2026	2027
KRN	3 613	3 604	3 595	3 585	3 576
Globocan	4 481	4 533	4 583	4 630	4 675

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z EPAR Elahere rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości stanowi 70% przypadków EOC. Odnalezione dane literaturowe wskazują, że 66,2% HGSC wykazuje wysoką ekspresję receptora folianowego alfa (FRα) zgodną z definicją wysokiej ekspresji tj. ≥75% żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony metodą IHC¹². Wytyczne PTGO 2017 zaznaczają, że platynoooporność zdefiniowana jako nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia dotyczy 17,2% pacjentek.

¹¹ PTGO 2017.

¹² Previs, Rebecca A. et al., Analysis of real world FRα testing in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers, Gynecologic Oncology 192 (2025), 102 – 110. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.11.010>

Liczba nowych zachorowań na opornego na platynę nabłonkowego raka jajnika z dodatnim receptorem folianowym alfa została oszacowana na podstawie wymienionych w niniejszym rozdziale założeń i przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na opornego na platynę nabłonkowego raka jajnika z dodatnim receptorem folianowym alfa

Baza \ Rok	2023	2024	2025	2026	2027
KRN	288	287	287	286	285
Globocan	357	361	365	369	373

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 330 (290–370; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 100 (90–110; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 200 (180–220; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków opornego na platynę nabłonkowego raka jajnika z dodatnim receptorem folianowym alfa oszacowana została na 330 (290–370) osób rocznie.

Lek stosowany jest do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 5,62 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu normalnego: ok. 7,7 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentek w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 100 (90–110) osobo-lat. Z kolei populacja docelowa wyniesie ok. 200 (180–220) osobo-lat.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na m.in. założenia dotyczące odsetka pacjentek z EOC o wysokim stopniu złośliwości, platynoopornym i z wysoką ekspresją FRα. Co więcej, nie określano odsetka pacjentek z platynoopornością w zależności od przebytych linii leczenia (zgodnie ze wskazaniem lek może być stosowany u pacjentek, które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego). Ponadto założono, że wszystkie pacjentki teoretycznie kwalifikujące się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji mirwetuksymab sorawtanzyny przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov*, zawężając wskazanie do raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, odnaleziono 18 badań klinicznych dotyczących stosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny. Badanie NCT04209855 stanowi badanie rejestracyjne dla leku Elahere i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Wśród wyników wyszukiwania zidentyfikowano także badania wspomagające (NCT04296890 i NCT02631876). Wszystkie wymienione badania są badaniami fazy III. Ponadto, odnaleziono także badanie fazy III dotyczące stosowania ocenianej technologii w skojarzeniu z bewacytuzumabem u pacjentek z nowotworem płatynowrażliwym. Trzy badania kliniczne były prowadzone w ośrodkach badawczych w Polsce (NCT04296890, NCT05445778 i NCT04209855).

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących mirwetuksymabu sorawtanzyny we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 07.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano 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 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośle pacjentki z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	mirwetuksymab sorawtanzyny	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	

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

5.3 Opis badań

Do analizy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, oba porównujące mirwetuksymab sorawtanzyny z chemioterapią wybraną przez badacza (paklitaksel lub pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan). Badanie FORWARD I jest badaniem wspierającym dla głównego badania rejestracyjnego leku Elahere (badanie MIRASOL).

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<u>Interwencyjne</u> IMGN853-0416 MIRASOL (NCT04209855) Moore 2023 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.	- fazy III, - wieloośrodkowe, - randomizowane (1:1), - otwarte, - dwuramienne, - hipoteza: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: Data rozpoczęcia badania: 31.12.2019 Data zakończenia badania: 22.08.2024	Dorośle pacjentki z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα)*, które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego. <u>Liczba pacjentek:</u> 453 Interwencja: 226 Komparator: 226 • Paklitaksel: 92 • Pegylowana liposomalna doksorubicyna: 81 • Topotekan: 53 <u>Mediana wieku [lata]:</u> Interwencja: 64,0 Komparator: 62,0 <u>Rasa biała [%]:</u> Interwencja: 69 Komparator: 64 <u>Pierwotna diagnoza [%]:</u> Interwencja: • Nabłonkowy rak jajnika: 80 • Rak jajowodu: 12 • Rak otrzewnej: 7 Komparator: • Nabłonkowy rak jajnika: 81 • Rak jajowodu: 10	<u>Interwencja:</u> mirwetuksymab sorawtanzyny (MIRV) W dawce 6mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. <i>adjusted ideal body weight</i>, AIBW) i.v. w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu. <u>Komparator:</u> chemioterapia wybrana przez badacza (paklitaksel lub pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan) • Paklitaksel (Pac) w dawce 80 mg/m² pc. i.v. podawany w dniach 1., 8., 15. oraz 22. 4-tygodniowego cyklu. • Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) 40 mg/m² pc. i.v. podawana w 1. dniu 4-tygodniowego cyklu. • Topotekan (Topo) w dawce 4 mg/m² pc. i.v. podawany w dniach 1., 8. i 15. 4-tygodniowego cyklu lub w dawce 1,25 mg/m² pc. i.v. podawany w dniach od 1. do 5. Każdego 3-tygodniowego cyklu. <u>Premedykacja</u> Wszystkie pacjentki otrzymały 325 do 650 mg acetaminofenu/paracetamolu (p.o. lub i.v.), 10 mg i.v. deksametazonu i 25 do 50 mg difenhydraminy (p.o. lub i.v.) (lub odpowiadające dawką leki z tej samej klasy) 30 minut przed każdą infuzją.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Czas wolny od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, zgodnie z oceną badacza. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. • Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) obejmujący najlepszą odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z oceną badacza. • Pierwszorzędowa ocena PRO (ang. <i>patient reported outcomes</i>), zdefiniowana jako liczba pacjentek osiągających co najmniej 15-punktową bezwzględną poprawę w tygodniu 8. lub tygodniu 9. w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/żołądkowo-jelitowymi ang. <i>abdominal/GI</i>) EORTC QLQ-OV28.

		• Rak otrzewnej: 9 <u>Liczba poprzednich linii leczenia [%]:</u> Interwencja: • 1: 13 • 2: 40 • 3: 48 Komparator: • 1: 15 • 2: 39 • 3: 46 <u>Wcześniejsze leczenie [odsetek pacjentek, %]:</u> Interwencja: • bewacyzumab: 61 • PARPi: 55 • taksany: 100 • doksorubicyna lub pegylowana liposomalna doksorubicyna: 57 • topotekan: <1 Komparator: • bewacyzumab: 63 • PARPi: 56 • taksany: 99 • doksorubicyna lub pegylowana liposomalna doksorubicyna: 59 • topotekan: <1		
<u>Interwencyjne</u> IMGN853-0403 FORWARD I (NCT02631876) Moore 2021 <u>Źródło finansowania:</u> ImmunoGen, Inc.	- fazy III, - wielośrodkowe, - randomizowane (2:1), - otwarte, - dwuramienne, - hipoteza: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wynosiła 12,5 miesiąca dla obu ramion badania.	Dorośle pacjentki z opornym na platynę, surowicznym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego. <u>Liczba pacjentek:</u> 364 Interwencja: 248 Komparator: 118 • Paklitaksel: 37 • Pegylowana liposomalna doksorubicyna: 54 • Topotekan: 27 <u>Mediana wieku [lata]:</u> Interwencja: 64,0 Komparator: 64,0	<u>Interwencja:</u> mirwetuksymab sorawtanzynyn (MIRV) W dawce 6mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. <i>adjusted ideal body weight</i>, AIBW) i.v. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. <u>Komparator:</u> chemioterapia wybrana przez badacza (paklitaksel lub pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan) • Paklitaksel (Pac) w dawce 80 mg/m² pc. i.v. podawany w dniach 1.,8.,15. oraz 22. 4-tygodniowego cyklu. • Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) 40 mg/m² pc. i.v. podawana w 1. dniu 4-tygodniowego cyklu.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Czas wolny od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, zgodnie z oceną BIRC (ang. <i>blinded independent central review</i>). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. • Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) obejmujący najlepszą odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z oceną BIRC (ang. <i>blinded independent central review</i>).

		<u>Rasa biała [%]:</u> Interwencja: 91 Komparator: 89 <u>Pierwotna diagnoza [%]:</u> Interwencja: • Nabłonkowy rak jajnika: 83 • Rak jajowodu: 6 • Rak otrzewnej: 11 Komparator: • Nabłonkowy rak jajnika: 89 • Rak jajowodu: 4 • Rak otrzewnej: 7 <u>Liczba poprzednich linii leczenia [%]:</u> Interwencja: • 1 lub 2: 64 • 3: 35 Komparator: • 1 lub 2: 63 • 3: 36 <u>Ekspresja FRα* [odsetek pacjentek, %]:</u> Interwencja: • Wysoka: 59 • Średnia: 41 Komparator: • Wysoka: 60 • Średnia: 39	• Topotekan (Topo) w dawce 4 mg/m² pc. i.v. podawany w dniach 1., 8. i 15. 4-tygodniowego cyklu lub w dawce 1,25 mg/m² pc. i.v. podawany w dniach od 1. do 5. Każdego 3-tygodniowego cyklu. <u>Premedykacja</u> Wszystkie pacjentki leczone MIRV otrzymały acetaminofen/paracetamol, deksametazon lub difenhydraminę 30 minut przed infuzją, aby zapobiec reakcjom związanym z infuzją.	• Pierwszorzędowa ocena PRO (ang. <i>patient reported outcomes</i>), zdefiniowana jako liczba pacjentek, u których uzyskano co najmniej 15% (≥ 15 punktów) bezwzględnej poprawy w podskali objawów QLQ-OV28 (pozycje 31-36) w 8. i 9. tygodniu oceny.
--	--	--	---	---

* (≥75% żywych komórek nowotworowych o umiarkowanej (2) i (lub) silnej (3) intensywności zabarwienia błony metodą immunohistochemiczną (IHC).

**Średnia ekspresja: 50-74%; wysoka ekspresja: 75% komórek nowotworowych z jakimkolwiek zabarwieniem błony.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631876?term=NCT02631876&rank=1> [dostęp: 15.01.2025], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209855?term=NCT04209855&rank=1> [dostęp: 15.01.2025].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Elahere

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjentki w wieku ≥ 18 lat.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowicznym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.
Pacjentki muszą mieć potwierdzoną diagnozę surowiczego EOC wysokiego stopnia, pierwotnego raka otrzewnej lub raka jajowodu.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowicznym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.
Pacjentki muszą mieć chorobę oporną na platynę: - Pacjentki, które otrzymały tylko 1 linię terapii opartej na platynie, muszą otrzymać co najmniej 4 cykle platyny, muszą mieć odpowiedź (CR lub PR), a następnie progresję w okresie od > 3 miesięcy do ≤ 6 miesięcy od daty podania ostatniej dawki platyny. - U pacjentek, które otrzymały 2 lub 3 linie leczenia platyną, progresja musi nastąpić w dniu lub w ciągu 6 miesięcy od daty podania ostatniej dawki platyny. Uwaga: Progresja powinna być liczona od daty podania ostatniej dawki terapii platyną do daty obrazowania radiograficznego wykazującego progresję. Uwaga: Pacjentki z opornością na platynę podczas leczenia pierwszego rzutu są wykluczone (patrz kryteria wykluczenia).	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowicznym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.
U pacjentek musi wystąpić progresja radiologiczna w trakcie lub po zakończeniu ostatniej linii leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki muszą być gotowe dostarczyć archiwalną próbkę tkanki guza lub szkiełka lub poddać się procedurze biopsji przy użyciu rutynowej procedury medycznej o niskim ryzyku w celu immunohistochemicznego (IHC) potwierdzenia pozytywności FR α .	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dobór pacjentek Kwalifikujące się pacjentki powinny mieć status nowotworu FR α zdefiniowany jako $\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony metodą immunohistochemiczną (ang. <i>immunohistochemistry</i> , IHC) ocenianą za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (ang. <i>in vitro diagnostic</i> , IVD) ze znakiem CE o odpowiednim przeznaczeniu. Jeśli wyrób medyczny do diagnostyki in vitro ze znakiem CE nie jest dostępny, należy użyć alternatywnego, zwalidowanego testu.
Guz pacjentki musi być dodatni pod względem ekspresji FR α zgodnie z definicją testu Ventana FOLR (FOLR-2.1) CDx.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowicznym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

	Dobór pacjentek Kwalifikujące się pacjentki powinny mieć status nowotworu FRα zdefiniowany jako $\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony metodą immunohistochemiczną (ang. <i>immunohistochemistry</i>, IHC) ocenianą za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (ang. <i>in vitro diagnostic</i>, IVD) ze znakiem CE o odpowiednim przeznaczeniu. Jeśli wyrób medyczny do diagnostyki in vitro ze znakiem CE nie jest dostępny, należy użyć alternatywnego, zwalidowanego testu.
Pacjentki muszą mieć co najmniej jedną zmianę, która spełnia definicję mierzalnej choroby według RECIST v1.1 (mierzoną radiologicznie przez badacza).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki muszą być poddane co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejszym liniom ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, i dla których terapia pojedynczym lekiem jest odpowiednia jako kolejna linia leczenia: - Terapia ajuwantowa ± neoadjuwantowa uważana za jedną linię leczenia. - Terapia podtrzymująca (np. bewacyzumab, inhibitory PARP) będzie traktowana jako część poprzedniej linii leczenia (tj. nie będzie liczona niezależnie). - Terapia zmieniona z powodu toksyczności przy braku progresji będzie traktowana jako część tej samej linii (tj. nie będzie liczona niezależnie). - Terapia hormonalna będzie liczona jako oddzielna linia leczenia, chyba że była stosowana jako leczenie podtrzymujące.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.
Pacjentki muszą mieć stan sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG PS) wynoszący 0 lub 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Czas od wcześniejszej terapii: - Ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (5 okresów półtrwania lub 4 tygodnie, w zależności od tego, który z nich jest krótszy). - Radioterapia z wykorzystaniem zogniskowanej wiązki promieniowania zakończona co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Wszystkie wcześniejsze toksyczne działania związane z terapią muszą zostać ustabilizowane lub ustąpić (stopień 1 lub wyjściowy).	Brak odniesienia w ChPL.
Poważny zabieg chirurgiczny musi zostać zakończony co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki, a skutki uboczne wcześniejszego zabiegu muszą ustąpić lub ustabilizować się.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki muszą mieć prawidłową czynność układu krwiotwórczego, wątroby i nerek zdefiniowaną jako: - Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($1\ 500/\mu l$) bez czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony stimulating factor</i>, G-CSF) w ciągu ostatnich 10 dni lub długo działających czynników wzrostu białych krwinek (ang. <i>white blood cell</i>, WBC) w ciągu ostatnich 20 dni. - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ ($100\ 000/\mu L$) bez transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 10 dni. - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl bez transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (ang. <i>packed red blood cell</i>, PRBC) w ciągu ostatnich 21 dni. - Kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Szczególne grupy pacjentek Zaburzenia czynności nerek (...) Nie badano stosowania produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr od 15 do <30 ml/min) ani ze schyłkową chorobą nerek, i nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki u tych pacjentek. Zaburzenia czynności wątroby (...) Należy unikać stosowania produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5$ GGN z dowolną aktywnością AspAT).

e. Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) $\leq 3,0 \times$ GGN. f. Bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN (pacjentki z udokumentowanym rozpoznaniem zespołu Gilberta kwalifikują się, jeśli bilirubina całkowita $< 3,0 \times$ GGN). g. Albumina w surowicy ≥ 2 g/dL.	
Pacjentki lub ich prawnie upoważnieni przedstawiciele muszą wyrazić chęć i być w stanie podpisać formularz świadomej zgody (ICF) oraz przestrzegać wymogów protokołu.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas przyjmowania badanego leku i przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej dawce MIRV lub co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce Pac, PLD (pegylowana liposomalna doksorubicyna) lub Topo.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja</u> Przed rozpoczęciem leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną u pacjentek w wieku rozrodczym należy ustalić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.
Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 4 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja</u> Przed rozpoczęciem leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną u pacjentek w wieku rozrodczym należy ustalić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Pacjentki z histologią endometrioidalną, jasnokomórkową, śluzową lub sarkomatyczną, guzami mieszanymi zawierającymi dowolną z powyższych histologii lub guzami jajnika o niskim stopniu złośliwości lub granicznymi.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.
Pacjentki z pierwotną chorobą oporną na leczenie platyną, zdefiniowaną jako choroba, na którą nie wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) lub w ciągu 3 miesięcy od ostatniej dawki chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej platynę nastąpiła progresja.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.
Pacjentki z wcześniejszą radioterapią techniką szerokiego pola obejmującą co najmniej 20% szpiku kostnego.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki z neuropatią obwodową > 1. stopnia według kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Neuropatia obwodowa</u> Pacjentki należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów neuropatii, takich jak parestezje, uczucie mrowienia lub pieczenia, ból neuropatyczny, osłabienie mięśni lub zaburzenia czucia. (...)
Pacjentki z aktywnymi lub przewlekłymi chorobami rogówki, przeszczepem rogówki w wywiadzie lub aktywnymi chorobami oczu wymagającymi ciągłego leczenia/monitorowania, takimi jak: niekontrolowana jaskra, mokre zwyrodnienie plamki związane z wiekiem wymagające wstrzyknięć do ciała szklistego, aktywna retinopatia cukrzycowa z obrzękiem plamki żółtej, zwyrodnienie plamki żółtej, obecność obrzęku brodawkowego i / lub widzenie jednooczne.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Zaburzenia oka</u> Mirwetuksymab sorawtanzyna może powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące oczu, w tym zaburzenia widzenia (głównie niewyraźne widzenie), keratopatię (zaburzenia rogówki), suchość oka, światłowstręt i ból oka.

	Przed rozpoczęciem leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną należy skierować pacjentkę do lekarza okulisty na badanie okulistyczne. Przed rozpoczęciem każdego cyklu należy zalecić pacjentce, aby zgłaszała lekarzowi prowadzącemu lub innej wykwalifikowanej osobie wszelkie nowe lub nasilające się objawy dotyczące oczu. (...)
Pacjentki z poważną współistniejącą chorobą lub klinicznie istotną aktywną infekcją, w tym między innymi: - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (niezależnie od tego, czy stosowane jest aktywne leczenie przeciwwirusowe). - Zakażenie wirusem HIV. - Aktywne zakażenie wirusem cytomegalii. - Jakakolwiek inna współistniejąca choroba zakaźna wymagająca dożylnego podania antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku. Uwaga: Badanie przesiewowe nie jest wymagane w przypadku powyższych infekcji, chyba że jest to wskazane klinicznie.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki ze stwardnieniem rozsianym lub inną chorobą demielinizacyjną w wywiadzie i/lub zespołem Lamberta-Eatona (zespół paranowotworowy).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki z klinicznie istotną chorobą serca, w tym między innymi z jedną z poniższych chorób: - Zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki. - Niestabilna dławica piersiowa. - Niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca (<i>New York Heart Association</i> > klasa II). - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ≥ 3. stopnia (wg CTCAE). - Niekontrolowane zaburzenia rytmu serca.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki przypisane wyłącznie do warstwy PLD: - Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poniżej instytucjonalnej granicy normy mierzona za pomocą echokardiografii (ECHO) lub skanowania wielobramkowego (ang. <i>multigated acquisition</i>, MUGA).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki z udarem krwotocznym lub niedokrwiennym w wywiadzie w ciągu sześciu miesięcy przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki z marskością wątroby w wywiadzie (klasa B lub C wg Child-Pugh).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentek</u> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> (...) Należy unikać stosowania produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5$ GGN z dowolną aktywnością AspAT).
Pacjentki z wcześniejszym rozpoznaniem klinicznym niezakaźnej śródmiąższowej choroby płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD), w tym niezakaźnego zapalenia płuc.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Stany zapalne płuc</u> U pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>, ILD), w tym stan zapalny płuc (...)
Pacjentki, u których wymagane jest stosowanie suplementów zawierających kwas foliowy (np. niedobór kwasu foliowego).	Brak odniesienia w ChPL.

Pacjentki z wcześniejszą nadwrażliwością na przeciwciała monoklonalne.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja</u> Przed rozpoczęciem leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną u pacjentek w wieku rozrodczym należy ustalić, czy pacjentka nie jest w ciąży. (...) <u>Ciąża</u> (...) Nie zaleca się podawania produktu leczniczego ELAHERE pacjentkom w ciąży i pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, jeśli zajądą w ciążę lub planują ciążę. Pacjentki, które zajądą w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. (...) <u>Karmienie piersią</u> (...) Produktu leczniczego ELAHERE nie należy stosować w okresie karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.
Pacjentki wcześniej leczone MIRV lub innymi lekami ukierunkowanymi na FRα.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki z nieleczonymi lub objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjentki z historią innego nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat przed randomizacją. Uwaga: nie obejmuje nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. odpowiednio kontrolowanego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub piersi).	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze znane reakcje nadwrażliwości na badane leki i/lub którąkolwiek z ich substancji pomocniczych.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)
Osoby zatrzymane na mocy decyzji sądowej lub administracyjnej, korzystające z opieki psychiatrycznej wbrew swojej woli, osoby dorosłe objęte nakazem ochrony prawnej (pod nadzorem kuratora), osoby niezdolne do wyrażenia zgody oraz osoby objęte nakazem opieki prawnej.	Brak odniesienia w ChPL.
Jednoczesny udział w innym badaniu, w krajach lub miejscowościach, w których jest to zgodne z wytycznymi organów służby zdrowia.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Elahere https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elahere-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.12.2024] i EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024] i protokołu badania https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/55/NCT04209855/Prot_000.pdf [dostęp: 02.01.2024].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. ChPL Elahere nie definiuje choroby odpornej na platynę oraz nie odnosi się do określonych wyników badań laboratoryjnych m.in. w przypadku określenia prawidłowej pracy układu krwiotwórczego. Co więcej, w kryteriach wykluczenia z badania zawarta jest informacja o wykluczeniu pacjentek z klinicznie istotną chorobą serca, z kolei w ChPL brak jest informacji o zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego.

UWAGI ANALITYKÓW:

Stosowanie leku Elahere powinno zostać rozważane jeśli rozpoznany nowotwór wykazuje ekspresję receptora folianowego alfa (FR α), niezależnie od płci biologicznej. Kryteria włączenia powinny zapewniać równy dostęp do terapii dla wszystkich, bez względu na identyfikację płciową. Decyzja o leczeniu powinna być podjęta po konsultacji z lekarzem, który weźmie pod uwagę specyfikę nowotworu i indywidualne potrzeby pacjenta.

*Lek Elahere jest lekiem zatwierdzonym do leczenia pacjentek, a populację w badaniu rejestracyjnym w 100% stanowiły kobiety. Należy jednak zaznaczyć, że wskazanie obejmuje również chorych na pierwotnego raka otrzewnej. Mimo, że rak ten występuje rzadko, a stosunek mężczyzn do kobiet waha się od 0,0018 do 0,0045¹³, nowotwór **może wystąpić** u mężczyzn. Dane literaturowe wskazują na wspólne pochodzenie nabłonka Müllera i podobne leczenie wszystkich trzech nowotworów tj. nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej^{14,15 16}. W związku z tym, w ocenie Analityków Agencji, należy także rozważyć stosowanie produktu leczniczego Elahere u **pacjentów płci męskiej** (do konsultacji z ekspertami klinicznymi).*

¹³ S.L. Neuhausen et al., Primary Peritoneal Serous Carcinoma in Men: A Rare and Non-BRCA-associated Entity, ANTICANCER RESEARCH 37: 3069-3072 (2017). doi:10.21873/anticancer.11662.

¹⁴ L.P. Cobb et al., Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms, Gynecologic Oncology Research and Practice (2015) 2:1. DOI 10.1186/s40661-015-0008-z.

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66007/> [dostęp: 06.02.2025].

¹⁶ J. Prat, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 124, Issue 1, January 2014, Pages 1-5. DOI:10.1016/j.ijgo.2013.10.001.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 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 głównego badania rejestracyjnego MIRASOL.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	pewne wątpliwości
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne wątpliwości
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

WNIOSKI:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Pewne wątpliwości w przypadku ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego wyniku związane są z faktem, że ocena PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego była przeprowadzona przez badacza, a nie niezależną, zaślepioną komisję. Wpływ na ryzyko błędu mógł mieć również otwarty charakter badania oraz fakt, że pomiędzy ramionami badania występuje nierównomierny rozkład pacjentek, które nie otrzymały leczenia lub które wycofały zgodę na udział w badaniu.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano chemioterapię wybraną przez badacza (paklitaksel lub pegylovana liposomalna doksorubicyna lub topotekan).

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z EPAR Elahere, wybór komparatora był zasadniczo zgodny z aktualnymi europejskimi wytycznymi ESMO. Zaznaczono, że dokument European Society for Medical Oncology zaleca również terapię bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku pacjentek bez przeciwwskazań i bez wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab. Podkreślono jednak, że nie ma powszechnie ustalonej rekomendowanej terapii w leczeniu opornego na platynę raka jajnika, a wybór komparatora w badaniu jest akceptowalny i został zatwierdzony.

Ponadto, jak wskazano w rozdziale 3.2, w przypadku leków cytotoksycznych, wytyczne nie wskazują, która z terapii jest preferowaną opcją leczenia.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z Charakterystykami Produktów Lecniczych refundowanych w Polsce leków, nie wszystkie substancje będą obejmowały całą docelową populację pacjentów. Refundowane produkty lecznicze, których substancją czynną jest paklitaksel wskazane są w chemioterapii drugiego rzutu^{17,18,19}. Z kolei w przypadku pegylovanej liposomalnej doksorubicyny populację stanowią pacjentki, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem^{20,21}. Jedynie topotekan wskazany jest do stosowania u pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna²².

¹⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24022/characteristic> [dostęp: 22.01.2025].

¹⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24962/characteristic> [dostęp: 06.02.2025].

¹⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/17364/characteristic> [dostęp: 06.02.2025].

²⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2025].

²¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolsettix pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolsettix-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.02.2025].

²² Charakterystyka Produktu Leczniczego Topotecanum Accord <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28118/characteristic> [dostęp: 22.01.2025].

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie MIRASOL:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej, zgodnie z oceną badacza – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Czas przeżycia wolny od progresji 2 (PFS2) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do drugiej progresji lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.
- Jakości życia:
 - Pierwszorzędowa ocena PRO (ang. *patient reported outcomes*), zdefiniowana jako liczba pacjentek osiągających co najmniej 15-punktową bezwzględną poprawę w tygodniu 8. lub tygodniu 9. w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/gastrointestinal*) EORTC QLQ-OV28.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem – całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) obejmujący najlepszą odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z oceną badacza.
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) zdefiniowany jako czas od początkowej odpowiedzi do progresji choroby (PD) ocenionej przez badacza dla wszystkich pacjentek, którzy osiągnęli potwierdzoną obiektywną odpowiedź (PR lub CR).
 - Odpowiedź w zakresie markera CA-125 (ang. *cancer antigen-125*) określona przy użyciu kryteriów GCIG (ang. *Gynecologic Cancer Intergroup*).
- Bezpieczeństwa:
 - TEAE, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki badania fizykalnego i parametry życiowe.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Elahere (14% pacjentek było leczonych ocenianą interwencją przez więcej niż 48 tygodni).
- Odchylenia od protokołu były częste (79% w ramieniu MIRV, 77% w ramieniu ChT), a poważne odchylenia od protokołu częstsze w ramieniu MIRV niż w ramieniu porównawczym (58% vs. 48%).
- Pomiędzy ramionami badania występuje nierównomierny rozkład pacjentek, które nie otrzymały leczenia (19 w ramieniu ChT w porównaniu z 9 w ramieniu MIRV) lub które wycofały zgodę na udział w badaniu (17 w ramieniu chemioterapii i 8 w ramieniu ocenianej interwencji), a charakterystyka tych pacjentek nie jest znana, co może wpływać na analizę wyników.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji. Otwarty charakter badania mógł mieć również wpływ na rezygnację pacjentek z leczenia w ramieniu komparatora – większa liczba uczestniczek, które zostały losowo przydzielone do grupy chemioterapii, nie otrzymała badanego leczenia (n=19) w porównaniu z grupą interwencji (n=9) lub które wycofały zgodę na udział w badaniu (17 w ramieniu chemioterapii i 8 w ramieniu ocenianej interwencji).
- krótki okres obserwacji pacjentek w badaniu (mediana czasu obserwacji w przypadku PFS wynosiła 11,2 miesiąca, a w przypadku OS – 13,1 miesiąca);
- przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;

-
- heterogeniczność populacji w ramieniu komparatora może negatywnie wpływać na wyniki dotyczące skuteczności;
 - brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia, ze względu na nieprzedstawienie bezpośrednich wyników otrzymanych w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/gastrointestinal*) EORTC QLQ-OV28.
 - populacja pacjentek była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentek w warunkach rzeczywistych;
 - znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.

5.5.6. *Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania*

- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Elahere u dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego, oceniano w wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie otwarte. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu MIRASOL jest fakt, że przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwalający na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badania FORWARD I i SORAYA stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Elahere, odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych badania MIRASOL (data odcięcia: 06.03.2023 r.).

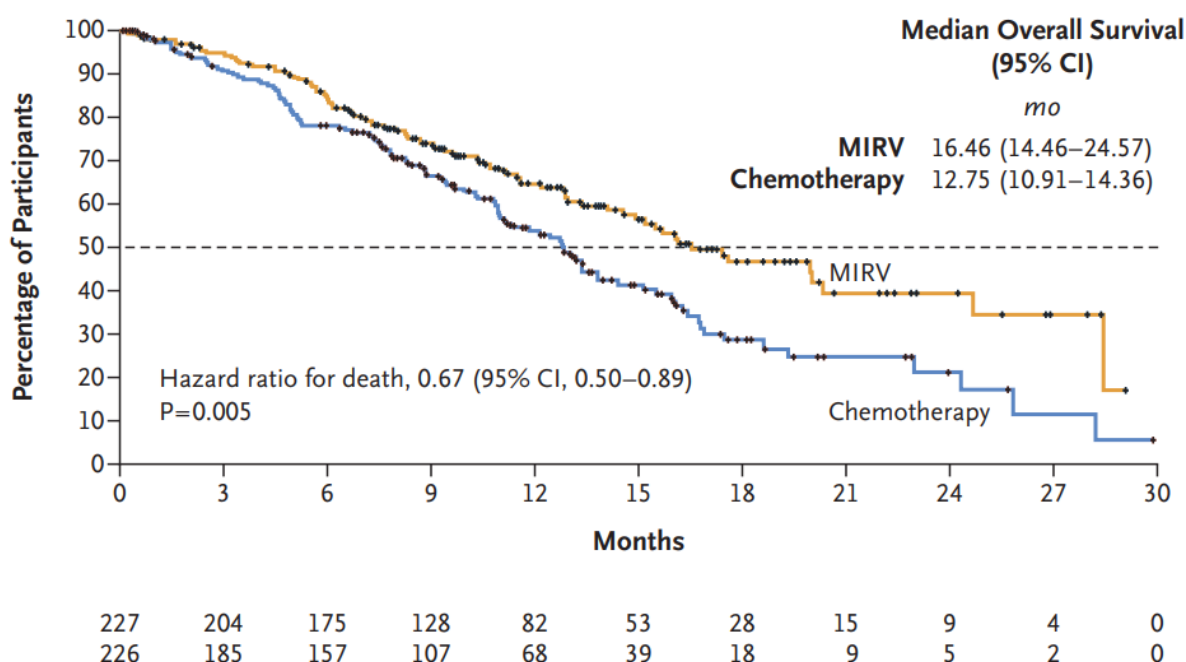
Przeżycie całkowite

Mediana czasu obserwacji dla OS wyniosła 13,11 miesiąca. Mediana OS wyniosła 16,46 miesiąca (95% CI: 14,46; 24,57) w ramieniu mirwetuksymabu sorawtanzyny i 12,75 miesiąca (95% CI: 10,91; 14,36) w ramieniu chemioterapii. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (HR= 0,67 [95% CI: 0,504; 0,885]; p=0,0046).

Tabela 11. Podsumowanie wyników dla przeżycia całkowitego, populacja ITT

	MIRV N=227	ChT N=226
Zgon, n (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Liczba pacjentek cenzurowanych, n (%)	137 (60,4)	112 (49,6)
Czas przeżycia całkowitego (miesiące)		
Mediana (95% CI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
25. percentyl (95% CI)	8,64 (6,64; 10,61)	7,39 (4,96; 8,28)
75. percentyl (95% CI)	28,35 (24,57; -)	19,25 (16,69; 28,16)
HR (95% CI)	0,67 (0,504; 0,885)	
Dwustronna wartość p z testu Log-rank	0,0046	

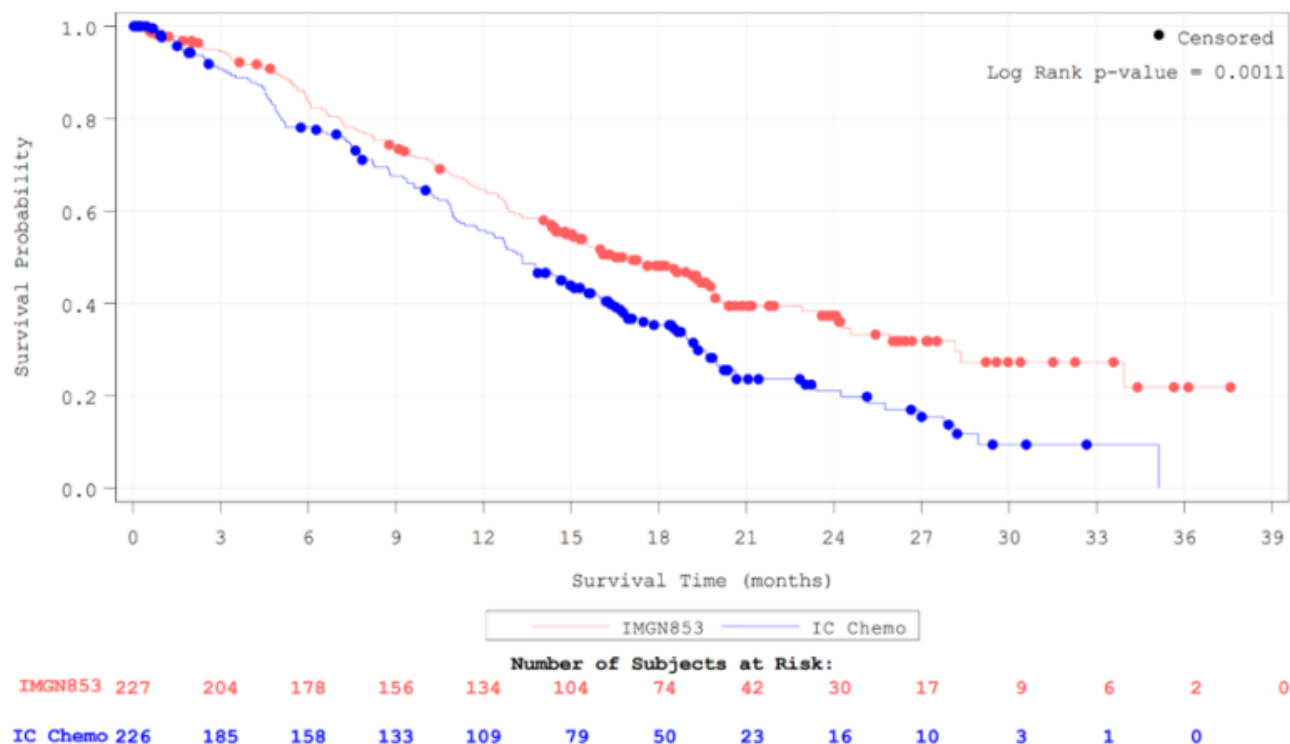
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 110-111.



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego, populacja ITT

Źródło: Moore 2023.

Zaktualizowana (data odcięcia: 27.10.2023 r.) mediana OS wyniosła 16,46 miesiąca (95% CI: 14,36; 19,88) w ramieniu interwencji w porównaniu z 13,34 miesiąca (95% CI: 11,37; 15,44) w ramieniu komparatora (HR = 0,67 [95% CI: 0,531; 0,857]; p = 0,0011).



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego, populacja ITT, data odcięcia: 27.10.2023 r.

Źródło: EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 113.

Jakość życia

Pacjentki zostały sklasyfikowane jako pacjentki z poprawą lub bez poprawy na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w 8. lub 9. tygodniu w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/GI*) EORTC QLQ-OV28.

Moduł EORTC QLQ-OV28 obejmuje 7 skal objawów, w tym objawy brzuszne/żołądkowo-jelitowe (7 pytań). Pojedyncze pozycje oceniane są na 4-stopniowej skali Likerta (1- wcale, 2- trochę, 3- dość dużo, 4- bardzo dużo). Wyższe wyniki reprezentują większy stopień objawów²³.

Ten kluczowy drugorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty (p = 0,2611). Odsetek pacjentek z ≥ 15 -punktowym spadkiem w podskali dotyczącej jamy brzusznej w tygodniu 8/9 wyniósł 21% w ramieniu MIRV w porównaniu z 15% w ramieniu chemioterapii. Analiza obejmowała 162 pacjentek w ramieniu interwencji i 150 pacjentek w ramieniu chemioterapii.

Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 11,2 miesiąca.

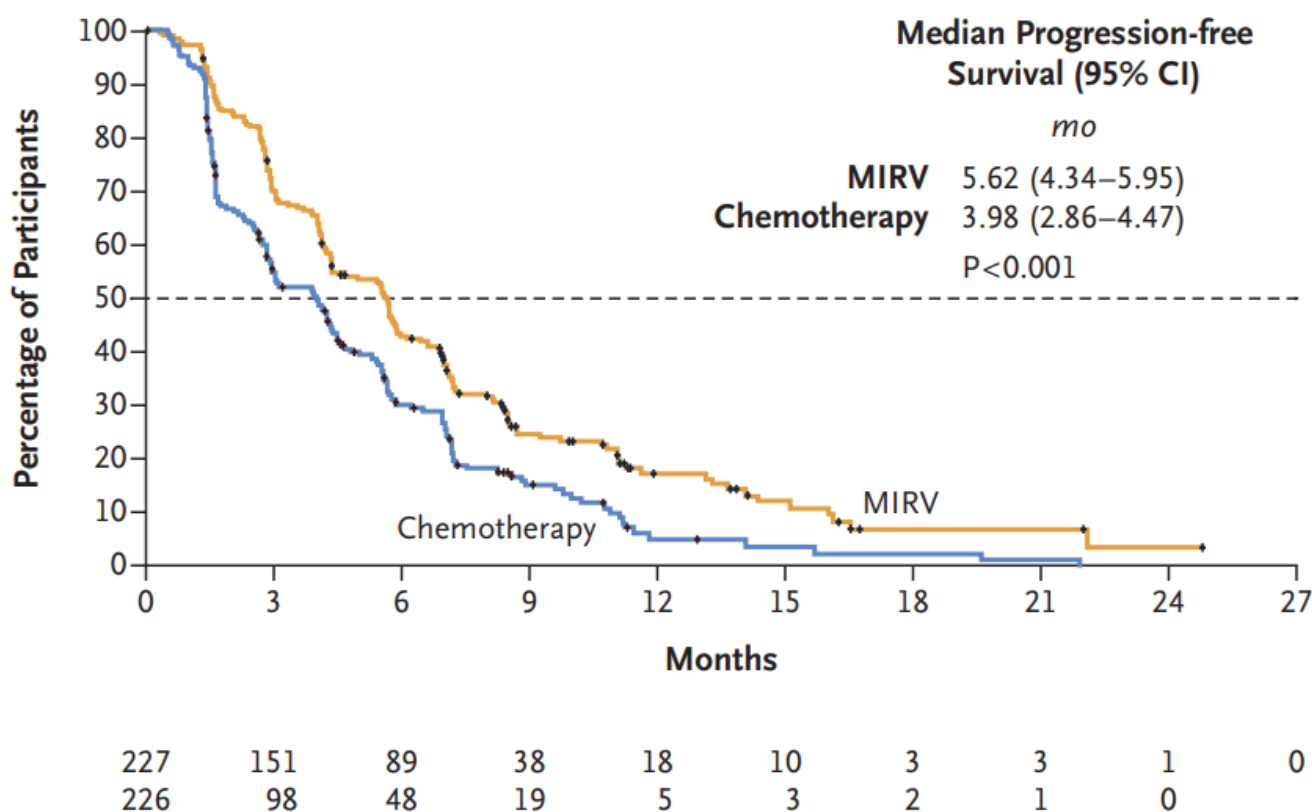
Mediana PFS wyniosła 5,62 miesiąca (95% CI: 4,34; 5,95) w ramieniu mirwetuksymabu sorawtanzyny i 3,98 miesiąca (95% CI: 2,86; 4,47) w ramieniu chemioterapii. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (HR= 0,65 [95% CI: 0,521; 0,808]; p<0,001).

²³ J. Paradowski et al., Validation of the Polish version of the EORTC QLQ-OV28 module for the assessment of health-related quality of life in women with ovarian cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Feb;14(1):157-63. doi: 10.1586/14737167.2014.868309.

Tabela 12. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS w ocenie badacza), populacja ITT

	MIRV N=227	ChT N=226
Liczba pacjentek ze zdarzeniem, n (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Progresja radiologiczna	163 (71,8)	150 (66,4)
Zgon	13 (5,7)	16 (7,1)
Liczba pacjentek cenzurowanych, n (%)	51 (22,5)	60 (26,5)
Szacowany czas PFS (miesiące)		
Mediana (95% CI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
25. percentyl (95% CI)	2,86 (2,66; 3,02)	1,58 (1,48; 1,64)
75. percentyl (95% CI)	8,67 (8,15; 11,24)	7,03 (5,75; 7,52)
HR (95% CI)	0,65 (0,521; 0,808)	
Dwustronna wartość p z testu Log-rank	<0,0001	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 108.



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji, populacja ITT

Źródło: Moore 2023.

Wyniki analizy wrażliwości obejmowały przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego, zaślepionego przeglądu centralnego (ang. *blinded independent central review*, BICR). Mediana PFS_{BICR} wyniosła 5,91 miesiąca (95% CI: 4,93; 6,97) i 4,34 miesiąca (95% CI: 3,52; 4,99) odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi

Odsetek uczestników z obiektywną odpowiedzią ocenioną przez badacza był wyższy w ramieniu interwencji (42,3%; 95%CI: 35,8; 49,0) niż w ramieniu komparatora (15,9%; 95% CI: 11,4; 21,4). Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (p<0,0001).

Wśród pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyny u 12 (5,3%) wystąpiła całkowita odpowiedź, a u 84 (37,0%) częściowa odpowiedź. Z kolei w ramieniu chemioterapii u żadnej pacjentki nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi, a PR zareportowano u 36 (15,9%) chorych.

Tabela 13. Wyniki potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi w badaniu MIRASOL

	Ocena badacza		Ocena BICR	
	MIRV N=227	ChT N=226	MIRV N=227	ChT N=226
Potwierdzony ORR, n (%)	96 (42,3)	36 (15,9)	82 (36,1)	33 (14,6)
95% CI	(35,8; 49,0)	(11,4; 21,4)	(29,9; 42,7)	(10,3; 19,9)
Potwierdzony BOR, n (%)				
CR	12 (5,3)	0	16 (7,0)	4 (1,8)
PR	84 (37,0)	36 (15,9)	66 (29,1)	29 (12,8)
SD	86 (37,9)	91 (40,3)	97 (42,7)	107 (47,3)
PD	31 (13,7)	62 (27,4)	32 (14,1)	45 (19,9)
Brak możliwości oceny	14 (6,2)	37 (16,4)	16 (7,0)	41 (18,1)
OR i wartość p				
OR (95 % CI)	3,81 (2,440; 5,940)		3,22 (2,043; 5,088)	
wartość p	<0,0001		<0,0001	

BICR – niezależny, zaślepiiony przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*), BOR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), ORR- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD- choroba stabilna (ang. *stable disease*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 110.

Odpowiedź w zakresie markera CA-125

Ocena pod kątem tej odpowiedzi obejmowała pacjentki, które zostały poddane randomizacji i otrzymały co najmniej jedną dawkę MIRV lub chemioterapii, których CA-125 przed leczeniem wynosiło co najmniej 2,0-krotność górnej granicy prawidłowego zakresu w ciągu 2 tygodni przed randomizacją i które miały co najmniej jedną ocenę CA125 po ocenie wyjściowej (bazowej).

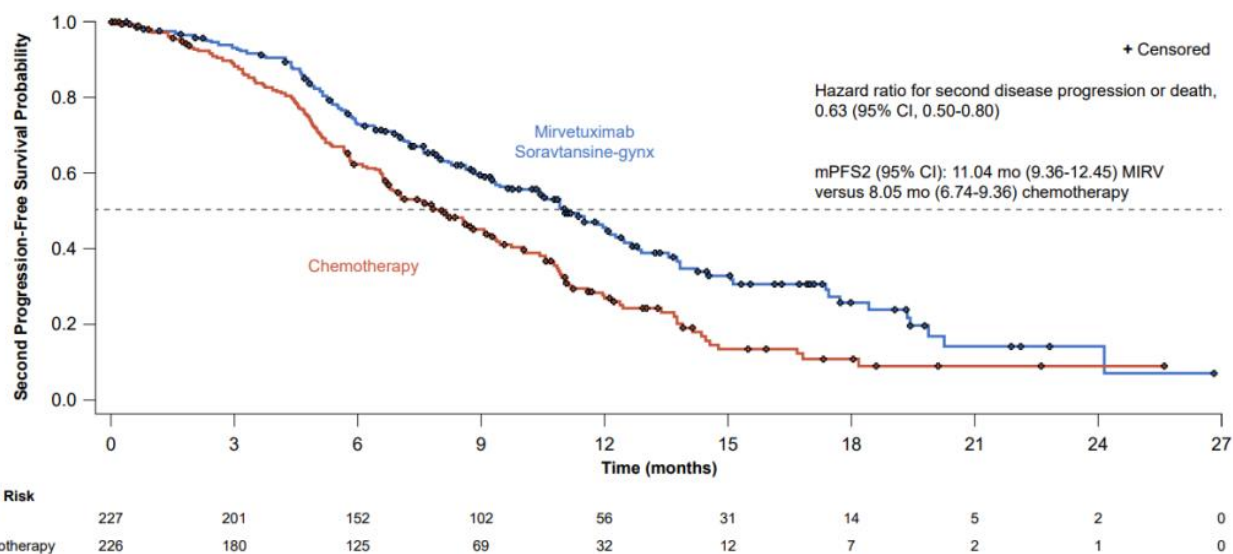
Odsetek pacjentek z odpowiedzią w zakresie markera CA-125 był wyższy w grupie MIRV niż w grupie chemioterapii (58,0% vs. 30,3%; różnica 27,7 p.p. [95% CI: 17,5; 37,9]).

Czas trwania odpowiedzi

Dla pacjentek z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci CR lub PR (w ocenie badacza), mediana DOR wyniosła 6,77 miesiąca (95% CI: 5,62; 8,31) w ramieniu MIRV w porównaniu z 4,47 miesiąca (95% CI: 4,17; 5,82) w ramieniu chemioterapii (HR = 0,62; 95% CI: 0,40; 0,97).

Czas do drugiej progresji choroby

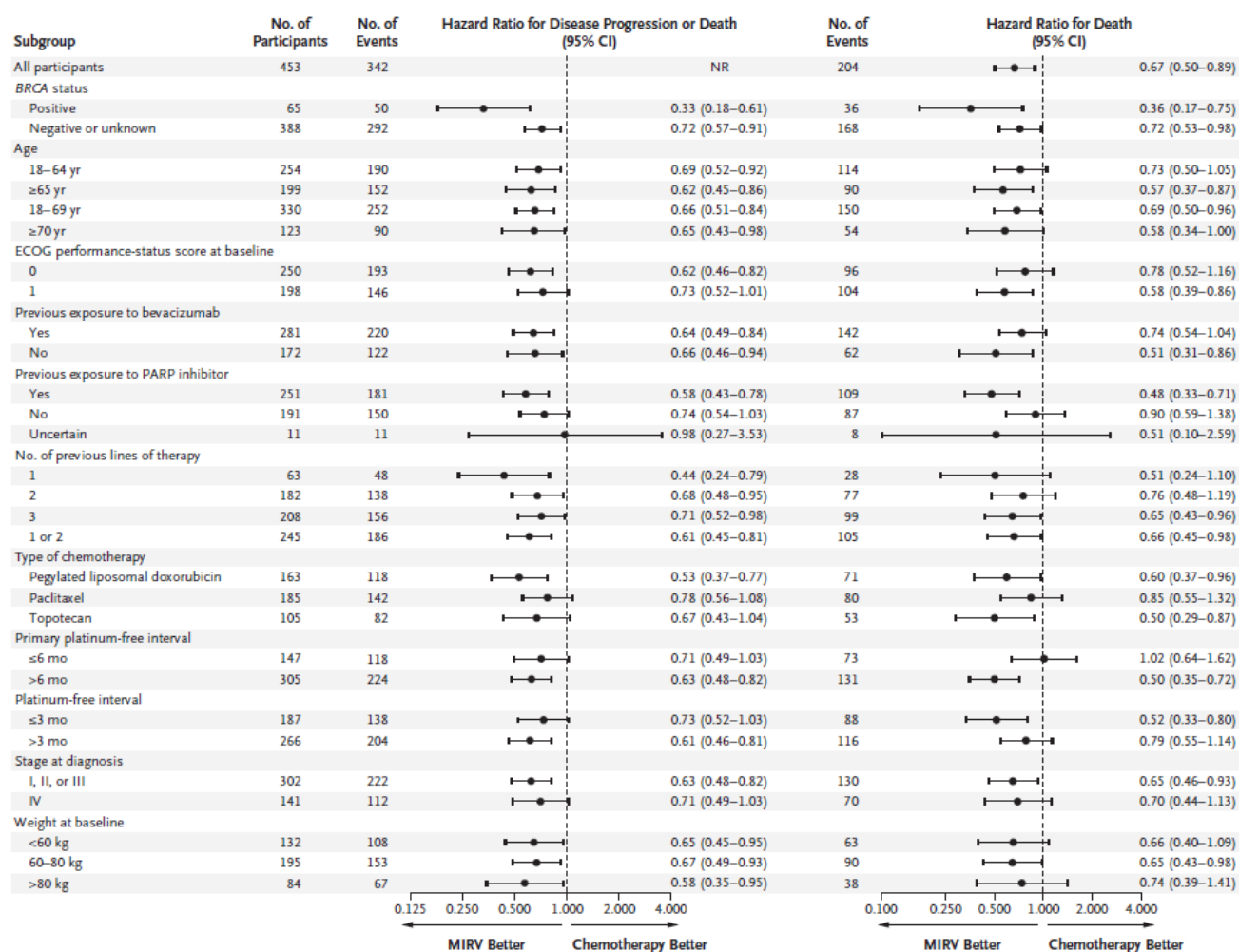
HR dla PFS2 ocenianego przez badacza wyniósł 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80). Mediana czasu do PFS2 wyniosła 11,04 miesiąca (95% CI: 9,36; 12,45) w porównaniu do 8,05 miesiąca (95% CI: 6,74; 9,36) odpowiednio w ramieniu MIRV i ChT. Wskaźnik progresji radiologicznej lub klinicznej był niższy w ramieniu mirwetuksymabu sorawtanzyny niż w ramieniu chemioterapii (4,8% vs 7,5%). Zmarło odpowiednio: 21,1% i 26,1% pacjentek. W przypadku PFS2, zakończenie leczenia następnej linii zarejestrowano u 30,8% w grupie MIRV i 32,7% w grupie ChT.



Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS2, populacja ITT

Źródło: Suplement do publikacji Moore 2023.

Analiza w podgrupach



Rysunek 6. Eksploracyjna analiza podgrup

Źródło: Moore 2023.

Analiza w subpopulacjach wykazała, że największa korzyść obserwowana jest u pacjentek po 1 wcześniejszej linii leczenia (HR=0.44). Zarówno pacjentki nieleczone wcześniej bewacyzumabem, jak i te, które przyjmowały wcześniej bewacyzumab odniosły podobną korzyść z terapii MIRV w porównaniu z ChT (HR odpowiednio: 0,66 i 0,64). Nie zaobserwowano istotnych różnic w poszczególnych grupach wiekowych.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Ocena bezpieczeństwa mirwetuksymabu sorawtanzyny w leczeniu pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej opierała się na wynikach głównego badania rejestracyjnego MIRASOL, analizie pierwotnej obejmującej pacjentki z EOC oraz analizie zbiorczej, do której włączono 4 badania dotyczące chorych z EOC i rakiem endometrium (badania IMGN853-0401, IMGN853-0403, IMGN853-0416 i IMGN853-0417), które otrzymały ocenianą technologię co najmniej raz, w dawce 6 mg/kg AIBW co 3-tygodnie. Łącznie 706 pacjentek poddanych zostało ekspozycji na mirwetuksymabu sorawtanzyny.

Mediana czasu trwania ekspozycji dla pacjentek w populacji analizy pierwotnej wynosiła 4,4 miesiąca (zakres: 1; 30), co odpowiadało 6,0 cyklom (zakres: 1; 44). Obserwacja trwała do 30 dni (28 dni w przypadku badania IMGN853-0401) po podaniu pacjentowi ostatniego badanego leku lub do momentu ustąpienia lub ustabilizowania się zdarzenia niepożądanego lub osiągnięcia wyniku, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Tabela 14. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

	Analiza zbiorcza N= 706	Pacjentki EOC N= 682	Badanie MIRASOL	
			MIRV N= 218	ChT N= 207
TEAE, n (%)	696 (99)	672 (99)	210 (96)	194 (94)
TR TEAE, n (%)	641 (91)	619 (91)	188 (86)	167 (81)
SAEs, n (%)	214 (30)	203 (30)	52 (24)	68 (33)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia, n (%)	87 (12)	84 (12)	20 (9)	33 (16)
TEAE prowadzące do zgonu, n (%)	16 (2)	13 (2)	5 (2)	5 (2)
TEAE prowadzące do zgonu, związane z badanym lekiem, n (%)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

N- całkowita liczba pacjentek, n – liczba pacjentek w danej kategorii, TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*), SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*), TR- związane z leczeniem (ang. *treatment related*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 165.

Zdarzenia niepożądane

W głównym badaniu rejestracyjnym najczęstsze TEAE (>20% pacjentek) obejmowały:

- w ramieniu interwencji: mdłości (27%), biegunkę (29%), ból brzucha (30%), zaparcia (27%), zmęczenie (30%), niewyraźne widzenie (41%), keratopatię (32%), suchość oczu (28%) oraz neuropatię obwodową (22%);
- w ramieniu komparatora: mdłości (29%), zmęczenie (25%), anemię (34%) i neutropenię (29%).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w ramieniu porównawczym (>10 p.p.) obejmowały: biegunkę (29% vs. 17%), ból brzucha (30% vs. 15%), niewyraźne widzenie (41% vs. 2%), keratopatię (32% vs. 0), suchość oczu (28% vs. 2%). Z kolei u większego odsetka pacjentek leczonych chemioterapią zareportowano neutropenię (29%) i anemię (34%) w porównaniu z pacjentkami leczonymi mirwetuksymabem sorawtanzyny (odpowiednio 11% i 10%).

Najczęstsze TEAE ≥ 3 . stopnia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą technologią niż w grupie przyjmującej ChT (>10 p.p.) dotyczyły zaburzeń oczu.

Tabela 15. TEAEs występujące u $\geq 20\%$ pacjentek zgodnie z SOC (pogrubioną czcionką oznaczono TEAE, w przypadku których różnica między ramionami leczenia w badaniu MIRASOL była większa niż 10 p.p.)

SOC	Analiza zbiorcza N= 706	Pacjentki EOC N= 682	Badanie MIRASOL	
			MIRV N= 218	ChT N= 207
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	559 (79)	540 (79)	153 (70)	137 (66)
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania	428 (61)	413 (61)	122 (56)	114 (55)
Zaburzenia oczu	417 (59)	405 (59)	122 (56)	18 (9)
Zaburzenia układu nerwowego	390 (55)	376 (55)	115 (53)	70 (34)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	300 (42)	287 (42)	71 (33)	74 (36)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	286 (41)	279 (41)	74 (34)	51 (25)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	260 (37)	250 (37)	63 (29)	60 (29)
Wyniki badań	252 (36)	239 (35)	60 (28)	47 (23)
Infekcje i infestacje	237 (34)	231 (34)	63 (29)	56 (27)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	176 (25)	170 (25)	46 (21)	105 (51)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	132 (19)	131 (19)	35 (16)	76 (37)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 165.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI)

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, które mogą być oparte na mechanizmie działania MIRV, obejmowały oczne TEAE i zapalenie płuc. Dodatkowymi potencjalnymi AESI były: neuropatia obwodowa, ponieważ MIRV jest związkiem ukierunkowanym na tubulinę DM4, oraz reakcje związane z infuzją, ze względu na fakt, że mirwetuksymab sorawtanzyny jest koniugatem przeciwciało-lek.

Toksyczność MIRV w zakresie występowania TEAE związanych z zaburzeniami wzroku była w dużej mierze obserwowana w głównym badaniu rejestracyjnym MIRASOL, podczas gdy częstość występowania ocznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu chemioterapii była bardzo niska, podobnie jak ich nasilenie. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia TEAE związanych z oczami w populacji EOC wynosiła 5,14 tygodnia (od 0,1 do 68,6 tygodnia). W większości przypadków ustąpiły one całkowicie (53%) lub częściowo (38%).

Zapalenie płuc było najczęstszym raportowanym SAE związanym z badanym lekiem (4%). W związku z tym, zgodnie z EPAR Elahere, ryzyko zapalenia płuc i ciężkiej niewydolności oddechowej może być związane z MIRV.

Wśród pacjentek w populacji analizy pierwotnej (N = 682), łącznie 248 (36%) pacjentek miało co najmniej 1 zgłoszone zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia obejmujące neuropatię obwodową dowolnego stopnia, z których większość była stopnia ≤ 2 (230 pacjentek, 34%). Łącznie 18 (3%) pacjentek doświadczyło neuropatii obwodowej o nasileniu ≥ 3 . stopnia. TEAE związane z neuropatią obwodową ustąpiły całkowicie u 58 pacjentek (23%) i częściowo u 30 pacjentek (12%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane, zarówno w analizie zbiorczej, jak i głównym badaniu rejestracyjnym obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcje i infestacje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W głównym badaniu rejestracyjnym MIRASOL SAE zgłaszano rzadziej w grupie MIRV w porównaniu z ramieniem chemioterapii (24% vs. 33%). U większego odsetka pacjentek leczonych MIRV wystąpiły SAE związane z wysiękiem opłucnowym w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią (odpowiednio: 6 i 0 pacjentek). Większy odsetek pacjentek leczonych chemioterapią miał SAE związane z neutropenią w porównaniu z pacjentami leczonymi MIRV (odpowiednio: 0 vs 5 pacjentek).

Wśród pacjentek w populacji analizy pierwotnej (N = 682), łącznie 77 (11%) pacjentek miało co najmniej 1 zgłoszone SAE związane z badanym lekiem. Najczęstszymi SAE związanymi z badanym lekiem wg klasyfikacji układów i narządów były: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku (1%).

Zgony

W populacji objętej analizą pierwotną łącznie 29 (4,3%) pacjentek zmarło podczas leczenia i okresu obserwacji bezpieczeństwa, z czego 9 (1,3%) pacjentek z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (2,8%) pacjentek z powodu progresji choroby i jedna pacjentka w związku z sedacją paliatywną. Łącznie 283 (41,5%) pacjentek zmarło po ponad 30 dniach po podaniu ostatniej dawki, głównie z powodu PD.

W głównym badaniu rejestracyjnym wśród pacjentek leczonych MIRV, 9 (4,1%) pacjentek zmarło w ciągu 30 dni od ostatniej dawki. Główną przyczyną zgonu była progresja choroby (6 pacjentek; 2,8%) i AE (3 pacjentek; 1,4%). Spośród pacjentek leczonych chemioterapią 11 (5,3%) zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki. Głównymi przyczynami zgonu były progresja choroby (7 pacjentek; 3,4%) i AE (3 pacjentek; 1,4%). Liczba zgonów podczas obserwacji przeżycia była niższa wśród pacjentek w grupie MIRV (36,2%) w porównaniu z grupą ChT (48,3%). Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem wystąpił u 1 uczestnika w grupie MIRV (posocznica neutropeniczna) i u 1 uczestnika, który otrzymał topotekan w grupie chemioterapii (wstrząs septyczny).

Przerwanie leczenia

Najczęstsze TEAE prowadzące do przerwania stosowania leku w analizie zbiorczej obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane mirwetuksymabu sorawtanzyny to: niewyraźne widzenie (43%), nudności (41%), biegunka (39%), zmęczenie (35%), ból brzucha (30%), keratopatia (29%), suchość oka (27%), zaparcia (26%), wymioty (23%), zmniejszenie apetytu (22%), neuropatia obwodowa (20%), ból głowy (19%), osłabienie (18%), zwiększona aktywność AspAT (16%) i bóle stawów (16%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: stan zapalny płuc (4%), niedrożność jelita cienkiego (3%), niedrożność jelit (3%), wysięk opłucnowy (2%), ból brzucha (2%), odwodnienie (1%), zaparcie (1%), nudności (1%), wodobrzusze (1%) i małopłytkowość ($\leq 1\%$).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zmniejszenia dawki lub opóźnienia podania dawki były: niewyraźne widzenie (17%), keratopatia (10%), suchość oka (5%), neutropenia (5%), zapalenie rogówki (4%), zaćma (3%), pogorszenie ostrości widzenia (3%), małopłytkowość (3%), neuropatia obwodowa (3%) i stan zapalny płuc (3%).

Zakończenie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12% pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną, w tym najczęściej z powodu zaburzeń żołądka i jelit (4%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (1%), zaburzeń układu nerwowego (1%) i zaburzeń oka (1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z 4 badań klinicznych, które obejmowały 682 pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej [łącznie określanym jako nabłonkowy rak jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*, EOC)], leczone mirwetuksymabem sorawtanzyną w dawce 6 mg/kg AIBW podawanym raz na 3 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną wynosiła 19,1 tygodnia (zakres: 3, 132 tygodnie).

Częstość występowania działań niepożądanych z badań klinicznych opiera się na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z wszystkich przyczyn, w przypadku których, po dokładnej ocenie związków przyczynowych pomiędzy produktem leczniczym a zdarzeniem niepożądanym jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 16. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych wszystkich stopni u pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, małopłytkowość
	Często	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie, hipomagnezemia
	Często	Hipokaliemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa ^a , ból głowy
	Często	Dysgeuzja, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Keratopatia ^b , zaćma ^c , niewyraźne widzenie ^d , światłowstręt, ból oka, suchość oka ^e
	Często	Dyskomfort oka ^f
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Stan zapalny płuc ^g , duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, ból brzucha ^h , zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wymioty, nudności
	Często	Wodobrzusze, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
	Często	Mialgia, ból pleców, ból w kończynie, kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
	Często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość ⁱ

a – Termin grupowy „neuropatia obwodowa” obejmuje hipostezję, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, parestezje, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, obwodową neuropatię czuciową i polineuropatię (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

b – Termin grupowy „keratopatia” obejmuje torbiel rogówki, złogi rogówki, zaburzenia rogówki, mikrocysty nabłonka rogówki, ubytek nabłonka rogówki, nadżerki rogówki, zmętnienie rogówki, pigmentację rogówki, zapalenie rogówki, śródmiąższowe zapalenie rogówki, keratopatię, niedobór komórek macierzystych rąbka i punktowe zapalenie rogówki (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

c – Termin grupowy „zaćma” obejmuje zaćmę, zaćmę korową i zaćmę jądrową (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

d – Termin grupowy „niewyraźne widzenie” obejmuje zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie, nadwzroczność, starczowzroczność, zaburzenia refrakcji, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, zmniejszenie ostrości wzroku i męty w ciele szklistym (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

e – Termin grupowy „zespół suchego oka” obejmuje suchość oka i zmniejszenie łzawienia (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

f – Termin grupowy „dyskomfort oka” obejmuje podrażnienie oka, świąd oka, uczucie ciała obcego w oku i dyskomfort oka (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

g – Termin grupowy „stan zapalny płuc” obejmuje śródmiąższową chorobę płuc, organizujące się zapalenie płuc, stan zapalny płuc, zwłóknienie płuc i niewydolność oddechową (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

h – Termin „ból brzucha” obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha i ból w górnej części brzucha.

i – Termin grupowy „reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość” obejmuje nadwrażliwość [zawężony ustandaryzowany termin SMQ MedDRA (ang. Standard MedDRA Query SMQ narrow)] oraz uderzenia gorąca, rumień, rumień na powiece.

Źródło: ChPL Elahere https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elahere-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.12.2024]

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²⁴, na dzień 02.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Elahere.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²⁵ na dzień 02.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elahere. Zidentyfikowano 660 przypadków działań niepożądanych, z czego 283 dotyczyły ciężkich przypadków (w tym 39 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzenia oczu (209), w tym: niewyraźne widzenie (56), zapalenie rogówki (29), zaćma (27) i suchość oczu (27).
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (151), w tym: biegunka (50), ból brzucha (41) i nudności (36).
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku (149), w tym: progresja choroby (34), zmęczenie (31), śmierć (25).

W bazie EudraVigilance²⁶ do dnia 02.01.2025 r. nie odnotowano przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Elahere.

W bazie VigiAccess²⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 02.01.2025 r. odnotowano 682 przypadki działań niepożądanych leku Elahere:

- zaburzenia oczu (208), w tym: niewyraźne widzenie (56), zapalenie rogówki (31), zaćma (27) i suchość oczu (26).
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (149), w tym: biegunka (50), ból brzucha (42) i nudności (33).
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku (152), w tym: progresja choroby (36), zmęczenie (27), śmierć (27).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Mediana OS wyniosła 16,46 miesiąca (95% CI: 14,46; 24,57) w ramieniu mirwetuksymabu sorawtanzyny i 12,75 miesiąca (95% CI: 10,91; 14,36) w ramieniu chemioterapii (HR= 0,67 [95% CI: 0,504; 0,885]; p=0,0046). Zaktualizowana (data odcięcia: 27.10.2023 r.) mediana OS wyniosła 16,46 miesiąca (95% CI: 14,36; 19,88) w ramieniu interwencji w porównaniu z 13,34 miesiąca (95% CI: 11,37; 15,44) w ramieniu komparatora (HR = 0,67 [95% CI: 0,531; 0,857]; p = 0,0011).

W przypadku oceny jakości życia na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w 8. lub 9. tygodniu w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/objawami żołądkowo-jelitowymi (ang. *abdominal/GI*) EORTC QLQ-OV28 różnice w wynikach pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie.

Mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 5,62 miesiąca (95% CI: 4,34; 5,95) w ramieniu interwencji i 3,98 miesiąca (95% CI: 2,86; 4,47) w ramieniu porównawczym. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (HR= 0,65 [95% CI: 0,521; 0,808]; p<0,001).

Odsetek uczestników z obiektywną odpowiedzią ocenioną przez badacza był wyższy w ramieniu interwencji (42,3%; 95%CI: 35,8; 49,0) niż w ramieniu komparatora (15,9%; 95% CI: 11,4; 21,4). Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania była istotna statystycznie (p<0,0001). Wśród pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyny u 12 (5,3%) wystąpiła całkowita, a u 84 (37,0%) częściowa odpowiedź na leczenie. Z kolei w ramieniu chemioterapii u żadnej pacjentki nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi, a PR zareportowano u 36 (15,9%) chorych. Dla pacjentek z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci CR lub PR (w ocenie badacza), mediana DOR wyniosła 6,77 miesiąca (95% CI: 5,62; 8,31) w ramieniu MIRV w porównaniu z 4,47 miesiąca (95% CI: 4,17; 5,82) w ramieniu chemioterapii (HR = 0,62; 95% CI: 0,40; 0,97).

Należy zaznaczyć, że otwarty charakter badania mógł wpłynąć zarówno na raportowanie wyników przez badaczy, jak i motywację pacjentek do pozostania w badaniu. Pomiedzy ramionami badania występuje nierównomierny rozkład pacjentek, które nie otrzymały leczenia (19 w ramieniu ChT w porównaniu z 9 w ramieniu MIRV) lub które wycofały zgodę na udział w badaniu (17 w ramieniu chemioterapii i 8 w ramieniu ocenianej interwencji), a ich

²⁴ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10> [dostęp: 02.01.2025].

²⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 02.01.2025].

²⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 02.01.2025].

²⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 02.01.2025].

charakterystyka nie jest znana, co może wpływać na analizę wyników. Ponadto, obserwowane są różnice w wynikach raportowanych przez badacza, a tymi w ocenie niezależnego, zaślepionego przeglądu centralnego (ang. *blinded independent central review*, BICR).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

W głównym badaniu rejestracyjnym najczęstsze TEAE (>20% pacjentek) obejmowały:

- w ramieniu interwencji: mdłości (27%), biegunkę (29%), ból brzucha (30%), zaparcia (27%), zmęczenie (30%), niewyraźne widzenie (41%), keratopatię (32%), suchość oczu (28%) oraz neuropatię obwodową (22%);
- w ramieniu komparatora: mdłości (29%), zmęczenie (25%), anemię (34%) i neutropenię (29%).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentek leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w ramieniu porównawczym (>10 p.p.) obejmowały: biegunkę (29% vs. 17%), ból brzucha (30% vs. 15%), niewyraźne widzenie (41% vs. 2%), keratopatię (32% vs. 0), suchość oczu (28% vs. 2%). Z kolei u większego odsetka pacjentek leczonych chemioterapią zareportowano neutropenię (29%) i anemię (34%) w porównaniu z pacjentkami leczonymi mirwotuksymabem sorawtanzyny (odpowiednio 11% i 10%).

Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane, zarówno w analizie zbiorczej, jak i głównym badaniu rejestracyjnym obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcje i infestacje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku. Wśród pacjentek w populacji analizy pierwotnej (N = 682), łącznie 77 (11%) pacjentek miało co najmniej 1 zgłoszone SAE związane z badanym lekiem. Najczęstszymi SAE związanymi z badanym lekiem wg klasyfikacji układów i narządów były: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku (1%).

W populacji objętej analizą pierwotną łącznie 29 (4,3%) pacjentek zmarło podczas leczenia i okresu obserwacji bezpieczeństwa, z czego 9 (1,3%) pacjentek z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (2,8%) pacjentek z powodu progresji choroby i jedna pacjentka w związku z sedacją paliatywną. Łącznie 283 (41,5%) pacjentek zmarło ponad 30 dni po podaniu ostatniej dawki, głównie z powodu PD. W głównym badaniu rejestracyjnym zgon z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem wystąpił u 1 uczestnika w grupie MIRV (posocznica neutropeniczna) i u 1 uczestnika, który otrzymał topotekan w grupie chemioterapii (wstrząs septyczny).

Profil zgłaszanych w bazie FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym oraz analizie zbiorczej bezpieczeństwa.

UWAGI ANALITYKÓW:

Należy podkreślić, że dawkowanie leków w przypadku głównego badania rejestracyjnego leku Elahere jest odmienne od dawkowania zawartego w charakterystykach produktów leczniczych refundowanych w Polsce substancji czynnych (tabela poniżej). W związku z tym istnieje bardzo duża niepewność względem przenoszalności wyników pochodzących z głównego badania rejestracyjnego leku Elahere do rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach polskich. Dodatkowo, uzyskane efekty zdrowotne w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem komparatora mogą być zarówno przeszacowane, jak i niedoszacowane.

Tabela 17. Porównanie dawkowania substancji zastosowanych w ramieniu komparatora zgodnie z badaniem klinicznym oraz Charakterystykami Produktów Leczniczych

Substancja	Dawkowanie zgodnie z ChPL	Dawkowanie zgodnie z badaniem klinicznym
Topotekan	1,5 mg/m ² pc. i.v. w dniach 1.- 5. każdego 3-tygodniowego cyklu.	4 mg/m ² pc. i.v. podawany w dniach 1., 8. i 15. 4-tygodniowego cyklu lub w dawce 1,25 mg/m ² pc. i.v. podawany w dniach od 1. do 5. każdego 3-tygodniowego cyklu.
Pegylowana liposomalna doksorubicyna	50 mg/m ² pc. i.v. podawana w 1. dniu 4-tygodniowego cyklu.	40 mg/m ² pc. i.v. podawana w 1. dniu 4-tygodniowego cyklu.
Paklitaksel	175 mg/m ² pc. i.v. podawany w 3-tygodniowym cyklu.	80 mg/m ² pc. i.v. podawany w dniach 1., 8., 15. oraz 22. 4-tygodniowego cyklu.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Topotecanum Accord <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28118/characteristic> [dostęp: 22.01.2025], Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2025], Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24022/characteristic> [dostęp: 22.01.2025], Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24962/characteristic> [dostęp: 06.02.2025], Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/17364/characteristic> [dostęp: 06.02.2025], Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolksitel pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolksitel-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf

[pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf](#) [dostęp: 06.02.2025] oraz EPAR Elahere
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024].

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Elahere: „Zalecana dawka produktu leczniczego ELAHERE to 6 mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. *adjusted ideal body weight*, AIBW), podawana raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w postaci infuzji dożylniej do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie na podstawie AIBW zmniejsza zmienność ekspozycji u pacjentek z niedowagą lub nadwagą.

Całkowitą dawkę produktu leczniczego ELAHERE oblicza się na podstawie AIBW każdej pacjentki, stosując następujący wzór:

$$\text{AIBW} = \text{należna masa ciała (IBW[kg])} + 0,4 \times (\text{rzeczywista masa ciała [kg]} - \text{IBW})$$

$$\text{IBW kobiety [kg]} = 0,9 \times \text{wzrost [cm]} - 92''$$

- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Elahere, nie uwzględniono kosztów dodatkowych. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjentki 70 kg.
- Przyjęto średni wzrost pacjentki 170 cm.
- Cenę produktu leczniczego Elahere pozyskano ze strony *drugs.com*²⁸.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2025 r. wynoszącego 4,1321 PLN za 1 USD (Tabela nr 012/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-20).

Założenia dla komparatora:

- Dawkowanie leków w przypadku głównego badania klinicznego jest odmienne od dawkowania zawartego w charakterystykach produktów leczniczych refundowanych w Polsce substancji czynnych.
- Dawkowania leków przyjęto zgodnie z ChPL Topotecanum Accord²⁹, ChPL Caelyx pegylated liposomal³⁰ i ChPL Paclitaxelum Accord³¹:
 - „Zalecana dawka topotekanu to 1,5 mg/m² powierzchni ciała na dobę, podawana w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia kursu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, można je kontynuować do czasu progresji choroby”;
 - „Produkt leczniczy Caelyx pegylated liposomal podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie, o ile choroba nie postępuje i tak długo jak pacjent toleruje leczenie.”;
 - „Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc., podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia.”.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjentki 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg)

²⁸ <https://www.drugs.com/price-guide/elahere> [dostęp: 21.01.2025].

²⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Topotecanum Accord <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28118/characteristic> [dostęp: 22.01.2025].

³⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2025].

³¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24022/characteristic> [dostęp: 22.01.2025].

- Koszt jednostkowy paklitakselu, topotekanu i pegylowanej liposomalnej doksorubicyny do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.³². Należy pamiętać, że zastosowane ceny nie uwzględniają instrumentów podziału ryzyka.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 18. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,1321	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	349,8	ChPL Elahere i badanie kliniczne
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Elahere
Czas trwania cyklu [dni]	21	ChPL Elahere
Cena za mg [PLN]	282,66	https://www.drugs.com/price-guide/elahere

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość	Źródło
paklitaksel		
Dawka zalecana na podanie [mg]	318,5	ChPL Paclitaxelum Accord i założenia własne
Czas trwania cyklu [dni]	21	ChPL Paclitaxelum Accord
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Paclitaxelum Accord
Cena za mg [PLN]	0,46	Obwieszczenie MZ
pegylowana liposomalna doksorubicyna		
Dawka zalecana na podanie [mg]	91	ChPL Caelyx pegylated liposomal i założenia własne
Czas trwania cyklu [dni]	28	ChPL Caelyx pegylated liposomal
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Caelyx pegylated liposomal
Cena za mg [PLN]	53,23	Obwieszczenie MZ
topotekan		
Dawka zalecana na podanie [mg]	2,73	ChPL Topotecanum Accord i założenia własne
Czas trwania cyklu [dni]	21	ChPL Topotecanum Accord
Liczba podań w cyklu	5	ChPL Topotecanum Accord
Cena za mg [PLN]	74,41	Obwieszczenie MZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

³² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [data dostępu: 22.01.2025].

7.1.3. Wyniki

Tabela 20. Koszt roczny

substancja	Cykl	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Czas trwania cyklu [dni]	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C	D	E	F=365/E	G=CxDxExF	H	I=GxH
Interwencja								
mirwetuksymab sorawtanzyny	1. i kolejne	387,60	1	21	17,38	6 736,86	282,66	1 904 207
Komparator								
paklitaksel	1. i kolejne	318,50	1	21	17,38	5 535,83	0,46	2 535
pegylowana liposomalna doksorubicyna	1. i kolejne	91,00	1	28	13,04	1 186,25	53,23	63 148
topotekan	1. i kolejne	2,73	5	21	17,38	237,25	74,41	17 654

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 21. Oszacowane koszty w czasie PFS=7,7 miesiąca

substancja	Cykl	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Czas trwania cyklu [dni]	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C	D	E	F=(7,7x30,5*)/E	G=CxDxExF	H	I=GxH
Interwencja								
mirwetuksymab sorawtanzyny	1. i kolejne	387,60	1	21	11,18	4 334,66	282,66	1 225 214
Komparator								
paklitaksel	1. i kolejne	318,50	1	21	11,18	3 561,89	0,46	1 631
pegylowana liposomalna doksorubicyna	1. i kolejne	91,00	1	28	8,39	763,26	53,23	40 631
topotekan	1. i kolejne	2,73	5	21	11,18	152,65	74,41	11 359

*średnia liczba dni w miesiącu

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Różnica w kosztach

Interwencja	Koszt interwencji [PLN]	Komparator	Koszt komparatora [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
A	B	C	D	E=B-D
roczna				
mirwetuksymab sorawtanzyny	1 904 207	paklitaksel	2 535	1 901 672
		pegylowana liposomalna doksorubicyna	63 148	1 841 059
		topotekan	17 654	1 886 553
do PFS=7,7 miesiąca				
mirwetuksymab sorawtanzyny	1 225 214	paklitaksel	1 631	1 223 583
		pegylowana liposomalna doksorubicyna	40 631	1 184 583
		topotekan	11 359	1 213 855

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Analiza wrażliwości dla mirwetuksymabu sorawtanzyny

Wariant	Koszt terapii roczny [PLN]	Koszt terapii w oszacowanym czasie PFS=7,7 miesiąca
Minimalny (-20% ceny Elahere)	1 523 365	980 171

Średni	1 904 207	1 225 214
Maksymalny (+20% ceny Elahere)	2 285 048	1 470 256

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

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

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 (RMSTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia 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. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego MIRASOL tj. przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentek ramienia interwencji (mirwetuksymabu sorawtanazy) w porównaniu z pacjentami w ramieniu komparatora (chemioterapia wybrana przez badacza)
- 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 (*ang. individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*³³. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych

³³ A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 28.06.2023]

przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*³⁴. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny.

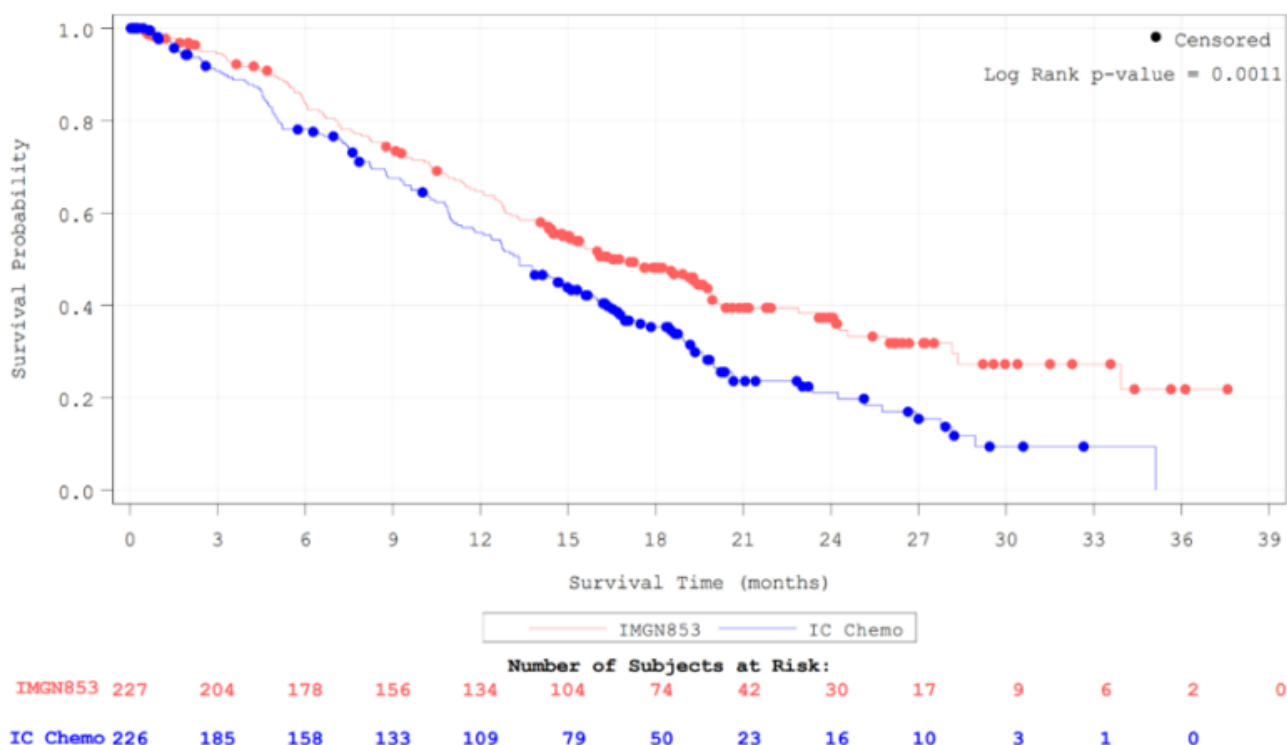
3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

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

7.2.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.



Rysunek 7. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego, data odcięcia: 27.10.2023 r.

Źródło: EPAR Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.12.2024], str. 113.

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

³⁴ 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

- 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 wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładów Weibulla i log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywotniego.

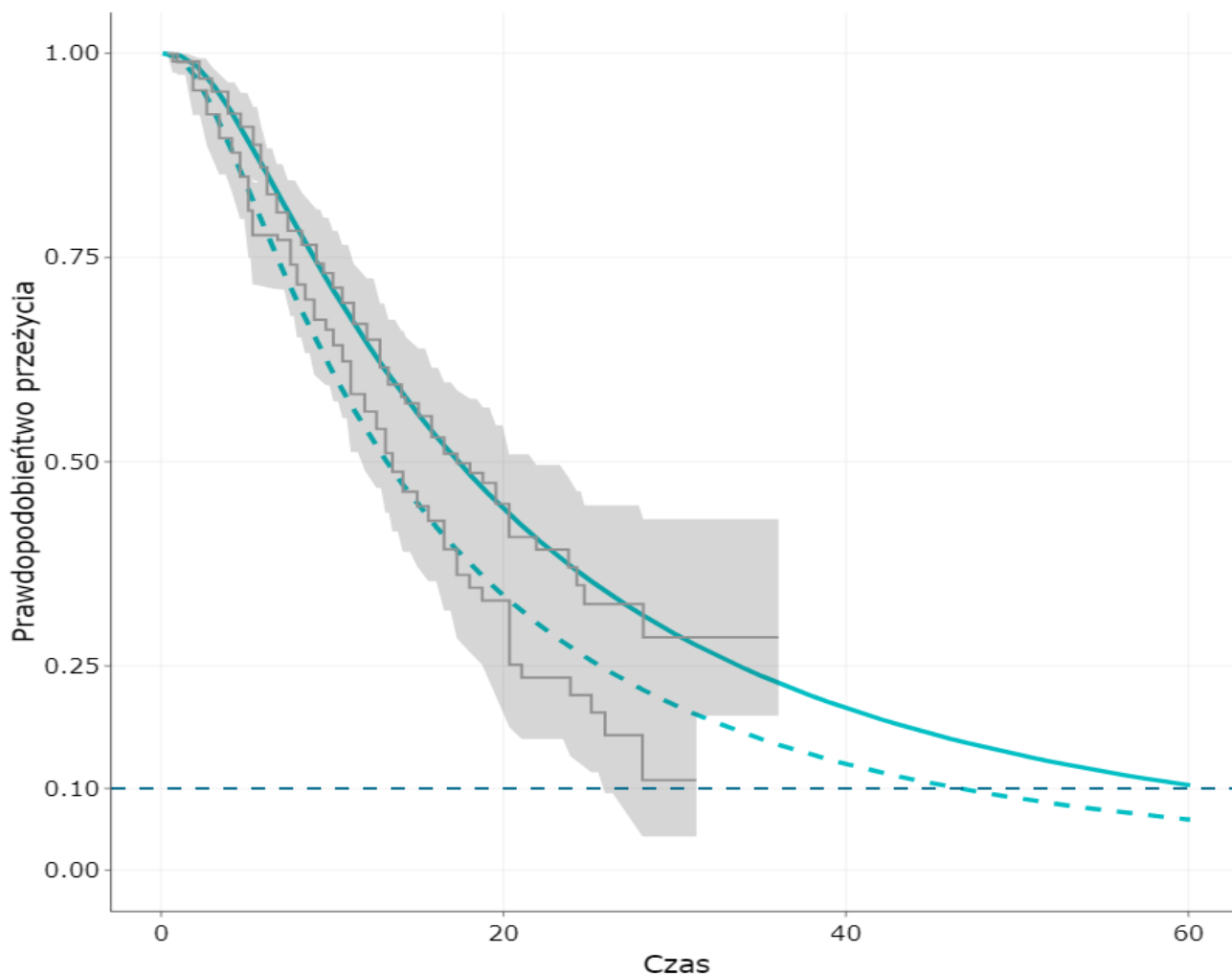
Tabela 24. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim ($\tau=60,1$) przy zastosowaniu rozkładu logN

	Rozkład log-normalny		
	$\tau = 60,1$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	23,41	20,2	26,59
RMST arm1 [msc]	18,93	16,41	21,95
Δ RMST [msc]	4,48	3,79	4,64
LYG	0,37		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.

Wykres 1. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego



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 poniższej tabeli (Tabela 25) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 25. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

Horyzont dożywni			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,68	1,37	0,31
Oczekiwany	1,95	1,58	0,37
Maksymalny (95%CI)	2,22	1,83	0,39
Optymistyczny	2,22	1,37	0,85
Pesymistyczny	1,68	1,83	-0,15

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,15**;
- w wariancie oczekiwanym: **0,37**;
- w wariancie optymistycznym: **0,85**.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 217 641 PLN. Ze względu na fakt, że komparatorem w badaniu była chemioterapia wybrana przez badacza tj. paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, w oszacowaniach przyjęto, że minimalny, oczekiwany i maksymalny koszt terapii dla komparatora stanowi opcja odpowiednio: o najniższym (paklitaksel), pośrednim (topotekan) i najwyższym (PDL) oszacowanym koszcie terapii.

Tabela 26. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana OS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana OS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	8 017 723	36,84	Dla optymistycznego LYG	4 335 659	19,92	–	–
Dla oczekiwanego kosztu	9 960 298	45,76	Dla oczekiwanego LYG	9 960 298	45,76	0,02	2,19%
Dla maksymalnego kosztu	11 773 164	54,09	Dla pesymistycznego LYG	-24 568 735	-112,89	–	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Elahere we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 02.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Elahere i mirvetuximab soravtansine, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA 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>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Zhu 2024	<u>Populacja:</u> pacjentki z opornym na platynę, nawrotowym rakiem jajnika z wysoką ekspresją receptora folianowego alfa (FRα), które wcześniej otrzymały od 1 do 3 schematów leczenia. <u>Typ analizy:</u> analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>, CEA). Struktura modelu Markowa składała się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia (PFS, PD [ang. <i>progressive disease</i>] i zgon). Każdy cykl modelu trwał 1 rok. <u>Dyskontowanie:</u> 3%. <u>Horyzont czasowy:</u> 20 lat. <u>Źródła danych klinicznych:</u> badanie kliniczne MIRASOL. <u>Perspektywa:</u> amerykańskiego sektora opieki zdrowotnej (ang. <i>US health care sector perspective</i>).	mirwetuksymab sorawtanzyny vs. chemioterapia wybrana przez badacza (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan)	Analiza podstawowa <u>Inkrementalne efekty zdrowotne:</u> • mirwetuksymab sorawtanzyny vs. chemioterapia wybrana przez badacza: 0,90 QALY. <u>Inkrementalne koszty:</u> • mirwetuksymab sorawtanzyny vs. chemioterapia wybrana przez badacza: 538 251 USD (~2 218 617 PLN*). <u>ICER:</u> • mirwetuksymab sorawtanzyny vs. chemioterapia wybrana przez badacza: 596 189 USD/QALY (~2 457 431 PLN*/QALY). Analiza wrażliwości: Przedstawiono szereg analiz wrażliwości z zastosowaniem różnych scenariuszy, w których ICER wyniósł od 229 653 USD/QALY (~946 607 PLN*/QALY) do 962 708 USD/QALY (~3 968 186 PLN*/QALY). Podsumowanie Przy zastosowanej cenie, MIRV nie stanowi strategii efektywnej kosztowo w USA. Jeśli cena ocenianej technologii zostanie zredukowana o ponad 75%, leczenie może stać się opłacalne.

*Zgodnie z kursem NBP (Tabela nr 001/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-02) wynoszącym 1,00 USD = 4,1219 PLN; <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 03.01.2025].

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

WNIOSKI:

Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez Zhu et al. dotyczyła porównania mirwetuksymab sorawtanzyny z chemioterapią wybraną przez badacza (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan). Oszacowane inkrementalne QALY w przypadku porównania mirwetuksymab sorawtanzyny z ChT wybraną przez badacza wyniosło 0,90. Z kolei oszacowany ICER wyniósł: 596 189 USD/QALY (~2 457 431 PLN/QALY).

Koszt ChT, podawania leku i testów immunohistochemicznych miały stosunkowo minimalny wpływ na wartości ICER. Wskazano, że schemat MIRV wykazywał prawie 0% szans na opłacalność przy amerykańskim progu opłacalności (ang. *willingness-to-pay*, WTP) wynoszącym 100 000 USD/QALY (~ 412 190 PLN/QALY). Przy

odpowiednich progach WTP wynoszących 580 tys. USD/QALY (~ 2,4 mln PLN/QALY), 530 tys. USD/QALY (~ 2,2 mln PLN/QALY) i ponad 1 mln USD/QALY (ponad 4,1 mln PLN/QALY), MIRV wykazywał 50% szans na opłacalność w populacjach pacjentek ogółem, pacjentek nieleczonych bewacyzumabem i pacjentek leczonych bewacyzumabem. Zaznaczono, że jeśli koszt MIRV zostałby zmniejszony do poniżej 33 164 USD (~136 699 PLN) za cykl (19,74 USD [-81,37 PLN] za mg), może to być opcja terapeutyczna efektywna kosztowo.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Elahere we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego, 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>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <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 03.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Elahere i *mirvetuximab soravtansine*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024 Wielka Brytania Link Link [dostęp: 03.01.2025]	W leczeniu opornego na platynę zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa.	W trakcie.	Planowana data publikacji: do potwierdzenia.
	W przypadku wcześniej leczonego raka jajnika opornego na platynę FR-alfa dodatniego.	Zawieszona.	Firma poinformowała, że obecnie nie stara się już o wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od Europejskiej Agencji Leków dla tego wskazania. W związku z tym NICE zdecydowała się zawiesić tę ocenę w swoim bieżącym programie prac.
Zorginstituut Nederland, 2023, Holandia, Link [dostęp: 03.01.2025]	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z poważnym rakiem nabłonkowym jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, opornym na platynę, którzy wcześniej otrzymali od 1 do 3 schematów leczenia systemowego.	W trakcie.	W październiku 2024 r. Instytut Ochrony Zdrowia zalecił ministrowi włączenie leku Elahere do „blokady dla drogich leków”. • mirvetuksymab sorawtansyny jest nowym produktem leczniczym zarejestrowanym dla następującego wskazania: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z poważnym rakiem nabłonkowym jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, opornym na platynę, którzy wcześniej otrzymali od 1 do 3 schematów leczenia systemowego. Ten lek spełnia kryterium blokady wynoszące > 20 000 000 EUR rocznie dla tego wskazania.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2025, Szwecja, Link [dostęp: 03.01.2025]	W leczeniu zaawansowanego, opornego na platynę nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodów lub pierwotnego raka otrzewnej z wysoką ekspresją receptora folianowego alfa (FRα).	Planowana.	Lek uwzględniono w sekcji „Planowane oceny ekonomiczne i zdrowotne”.

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

Podsumowanie:

Odnaleziono informacje o 2 trwających ocenach: w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz Holandii (Zorginstituut Nederland), a także jedną planowaną ocenę w Szwecji (TLV).

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 1,9 mln PLN. Z kolei koszty terapii w przypadku komparatorów tj. paklitakselu, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i topotekanu wyniosły odpowiednio: ok. 2,5 tys. PLN, ok. 63,1 tys. PLN, ok. 17,7 tys. PLN. Oszacowany koszt w czasie PFS na jednego pacjenta dla mirwetuksymabu sorawtanzyzny wyniósł ok. 1,2 mln PLN. Natomiast w przypadku komparatorów tj. paklitakselu, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny i topotekanu odpowiednio: ok. 1,6 tys. PLN, ok. 40,6 tys. PLN, ok. 11,4 tys. PLN. Należy pamiętać, że zastosowane ceny nie uwzględniają instrumentów podziału ryzyka.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,15**;
- w wariancie oczekiwanym: **0,37**;
- w wariancie optymistycznym: **0,85**.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. 10 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 46 razy (2% ceny efektywne kosztowo).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. 8–12 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 37–54 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie od ok. 4,3 mln PLN/LYG (dla optymistycznego LYG) do 10 mln PLN/LYG (dla oczekiwanego LYG) w horyzoncie dożywotnim (próg przekroczony ok. 20–46 razy). Ze względu na fakt, że dla wariantu pesymistycznego w horyzoncie dożywotnim, LYG wyszedł ujemny, odstąpiono od uwzględnienia ICER dla tej opcji.

Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oczekiwanych korzyści zdrowotnych.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dla leku Elahere.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez *Zhu et al.* dotyczyła porównania mirwetuksymab sorawtanzyzny z chemioterapią wybraną przez badacza (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan). Oszacowane inkrementalne QALY w przypadku porównania mirwetuksymab sorawtanzyzny z ChT wybraną przez badacza wyniosło 0,90. Z kolei oszacowany ICER wyniósł: 596 189 USD/QALY (~2 457 431 PLN/QALY).

Koszt ChT, podawania leku i testów immunohistochemicznych miały stosunkowo minimalny wpływ na wartości ICER. Wskazano, że schemat MIRV wykazywał prawie 0% szans na opłacalność przy amerykańskim progu opłacalności (ang. *willingness-to-pay*, WTP) wynoszącym 100 000 USD/QALY (~ 412 190 PLN/QALY). Przy odpowiednich progach WTP wynoszących 580 tys. USD/QALY (~ 2,4 mln PLN/QALY), 530 tys. USD/QALY (~ 2,2 mln PLN/QALY) i ponad 1 mln USD/QALY (ponad 4,1 mln PLN/QALY), MIRV wykazywał 50% szans na opłacalność w populacjach pacjentek ogółem, pacjentek nieleczonych bewacyzumabem i pacjentek leczonych

bewacyzumabem. Zaznaczono, że jeśli koszt MIRV zostałby zmniejszony do poniżej 33 164 USD (~136 699 PLN) za cykl (19,74 USD [~81,37 PLN] za mg), może to być opcja terapeutyczna efektywna kosztowo.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Elahere w analizowanym wskazaniu odnaleziono informacje o 2 trwających ocenach: w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz Holandii (Zorginstituut Nederland), a także jedną planowaną ocenę w Szwecji (TLV).

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Krótki okres obserwacji pacjentek w badaniu (mediana czasu obserwacji w przypadku PFS wynosiła 11,2 miesiąca, a w przypadku OS – 13,1 miesiąca).
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Heterogeniczność populacji w ramieniu komparatora może negatywnie wpływać na wyniki dotyczące skuteczności.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia, ze względu na nieprzedstawienie bezpośrednich wyników otrzymanych w skali związanej z objawami ze strony jamy brzusznej/żołądkowo-jelitowymi (ang. abdominal/gastrointestinal) EORTC QLQ-OV28.
- Populacja pacjentek była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentek w warunkach rzeczywistych.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Odchylenia od protokołu były częste (79% w ramieniu MIRV, 77% w ramieniu ChT), a poważne odchylenia od protokołu częstsze w ramieniu MIRV niż w ramieniu porównawczym (58% vs. 48%).
- Pomiędzy ramionami badania występuje nierównomierny rozkład pacjentek, którzy nie otrzymali leczenia (19 w ramieniu ChT w porównaniu z 9 w ramieniu MIRV) lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu (17 w ramieniu chemioterapii i 8 w ramieniu ocenianej interwencji), a charakterystyka tych pacjentek nie jest znana.

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

- Badanie rejestracyjne było prowadzone w Polsce (ośrodki badawcze znajdowały się w Gdańsku, Lublinie, Olsztynie, Poznaniu oraz Warszawie).
- Pacjentki rasy białej stanowiły w głównym badaniu rejestracyjnym, odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora: 69% i 64% uczestników badania.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentek w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoeconomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Elahere w czasie trwania PFS oszacowano na 1,2 mln PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. 46 razy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (m.in. badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych

ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

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

9.1. Populacja docelowa

Dorośle pacjentki z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego.

UWAGI ANALITYKÓW:

Stosowanie leku Elahere powinno zostać rozważane, jeśli rozpoznany nowotwór wykazuje ekspresję receptora folianowego alfa (FR α), niezależnie od płci biologicznej. Kryteria włączenia powinny zapewniać równy dostęp do terapii dla wszystkich, bez względu na identyfikację płciową. Decyzja o leczeniu powinna być podjęta po konsultacji z lekarzem, który weźmie pod uwagę specyfikę nowotworu i indywidualne potrzeby pacjenta.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu.
- Odsetek pacjentów żyjących po 6, 12 i 18 miesiącach terapii.
- Czas wolny od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) obejmujący najlepszą odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR).
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) zdefiniowany jako czas od początkowej odpowiedzi do progresji choroby (PD) dla wszystkich pacjentek, którzy osiągnęli potwierdzoną obiektywną odpowiedź (PR lub CR).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie całkowitego przeżycia: mediana OS [miesiące]: 16,0.
- Odsetek pacjentów żyjących po:
 - 6 miesiącach terapii: oczekiwany odsetek pacjentów [%]: co najmniej 84,0;
 - 12 miesiącach terapii: oczekiwany odsetek pacjentów [%]: co najmniej 65,0;
 - 18 miesiącach terapii: oczekiwany odsetek pacjentów [%]: co najmniej 47,0.
- Wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń: mediana PFS [miesiące]: 5,5.
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: co najmniej 42,0, w tym:
 - odpowiedź całkowita: oczekiwany odsetek pacjentów [%]: co najmniej 5,0;
 - odpowiedź częściowa: oczekiwany odsetek pacjentów [%]: co najmniej 37,0.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: mediana DoR [miesiące]: 6,5.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Moore 2021	K.N. Moore et al., Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 32, Issue 6, 757 – 765, https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)00157-5/fulltext
Moore 2023	K.N. Moore et al., Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2023;389:2162-74. DOI: 10.1056/NEJMoa2309169
Zhu 2024	Y. Zhu et al., Mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant recurrent ovarian cancer with high folate receptor-alpha expression: a cost-effectiveness analysis, <i>J Gynecol Oncol.</i> 2024 Nov;35(6):e71 https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e71
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2022	W.P. Tew et al., Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022, 40(33) https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01934
ESGO-ESMO-ESP 2024	Ledermann, J.A. et al., ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 35, Issue 3, 248 – 266 https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)05103-7/fulltext
ESMO 2023	González-Martín, A. et al., Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 34, Issue 10, 833 – 848 https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)00797-4/fulltext
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024 — July 15, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11424 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10483
PTGO 2017	A.Basta et al., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, <i>Curr. Gynecol. Oncol.</i> 2017, 15(1), p.5-23. https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotycza%cc%a8ce-diagnostyki-i-leczenia-raka-jajnika
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Nowotwory kobiecego układu płciowego, 2013 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_pliciowego_20130301.pdf
TLV 2025	Hälsoekonomiska bedömningar och rapporter kliniskläkemedel https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel.html?query=elahere
Zorginstituut Nederland 2023	https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis
Pozostałe publikacje	
Bax 2023	H.J. Bax et al., Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes, <i>Br J Cancer</i> 128, 342–353 (2023). https://doi.org/10.1038/s41416-022-02031-x
ChPL Caelyx pegylated liposomal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Elahere	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elahere https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elahere-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Paclitaxel Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24962/characteristic
ChPL Paclitaxel-Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/17364/characteristic
ChPL Paclitaxelum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24022/characteristic
ChPL Topotecanum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Topotecanum Accord https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28118/characteristic
ChPL Zolsketil pegylated liposomal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolsketil pegylated liposomal https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zolsketil-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf
Cobb 2015	L.P. Cobb et al., Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms, <i>Gynecologic Oncology Research and Practice</i> (2015) 2:1. DOI 10.1186/s40661-015-0008-z.
Davis 2014	A. Davis, A.V. Tinker, M. Friedlander, "Platinum resistant" ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit?, <i>Gynecologic Oncology</i> (2014), 133(3), 624-631. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.038

Drugs.com	https://www.drugs.com/price-guide/elahere
EPAR Elahere	European Public Assessment Report Elahere https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis
FIGO 2014	J. Prat, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 124, Issue 1, January 2014, Pages 1-5. DOI:10.1016/j.ijgo.2013.10.001.
Globocan	https://gco.iarc.fr/tomorrow/en
KRN	http://onkologia.org.pl/ https://onkologia.org.pl/pl/raporty
NBP	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
NCT01609556	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01609556?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=6
NCT02606305	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02606305?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=18
NCT02631876	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631876?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=17
NCT02996825	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02996825?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=21
NCT03552471	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03552471?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=20
NCT04209855	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209855?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=16
NCT04274426	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04274426?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=19
NCT04296890	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04296890?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=1
NCT04606914	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606914?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=12
NCT05041257	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041257?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=5
NCT05445778	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445778?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=15
NCT05456685	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456685?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=10
NCT05483933	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05483933?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=22
NCT05622890	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05622890?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=4
NCT05887609	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887609?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=9
NCT06365853	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06365853?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=23
NCT06390995	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06390995?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=13
NCT06682988	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06682988?intr=Mirvetuximab%20Soravtansine&rank=2
Neuhausen 2017	S.L. Neuhausen et al., Primary Peritoneal Serous Carcinoma in Men: A Rare and Non-BRCA-associated Entity, ANTICANCER RESEARCH 37: 3069-3072 (2017). doi:10.21873/anticancer.11662.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r
OPA 46 2020	Opinia nr 46/2020 z dnia 7 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/086/REK/Rdtl_46_2020_Avastin_jajnik_MKP.pdf
ORP 95 2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 4 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/086/ORP/U_18_127_200511_o_95_Avastin_bevacizumab_RDTL.pdf
Paradowski 2013	J. Paradowski et al., Validation of the Polish version of the EORTC QLQ-OV28 module for the assessment of health-related quality of life in women with ovarian cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014 Feb;14(1):157-63. doi: 10.1586/14737167.2014.868309.
PDQ 2024	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66007/
Previs 2025	Previs, Rebecca A. et al., Analysis of real world FRα testing in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers, Gynecologic Oncology 192 (2025), 102 – 110. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.11.010
Protokół badania	Clinical Study Protocol, Protocol Number IMGN853-0416 https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/55/NCT04209855/Prot_000.pdf
survHE 2020	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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10

VigiAccess

WHO VigiAccess Database, <https://vigiaccess.org/>

**WebPlotDigitizer
2022**

Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The applicant seeks a marketing authorisation for the medicinal product Elahere (mirvetuximab soravtansine) with the following therapeutic indication:

“Elahere as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with folate receptor-alpha (FR α) positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.”

Epidemiology and risk factors

Ovarian cancer is a lethal disease with 313,959 new cases and 207,252 deaths reported worldwide in 2020 (GLOBOCAN 2023). The incidence of ovarian cancer is increasing globally with a projected 450,000 cases by 2040. Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer death in women in the United States (Siegel et al. 2022); in 2022, 19,880 new cases and 12,810 deaths were anticipated. In the European Union, ovarian cancer is estimated to account for 26,500 deaths annually (Dalmartello et al. 2022).

Following recent advances in primary therapy, including the adoption of maintenance treatment, the 5- year relative survival rate for ovarian cancer in the US has increased slightly over the last decade from 44% to 49% (SEER Cancer Statistics Factsheet 2019). Similarly, the ovarian cancer death rate per 100,000 persons decreased slightly in the EU (from 4.63 to 4.32) during the period 2017 to 2022 (Dalmartello et al. 2022).

According to current ESMO guidelines, epithelial ovarian cancer (EOC) represents a heterogeneous spectrum of disease entities at a clinical, pathological and molecular level. Ovarian cancer is the second most lethal gynaecological malignancy worldwide behind cervical cancer and the first in developed countries. There is currently no reliable screening method for ovarian cancer (A. González-Martín et al. 2023, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up).

Biologic features and pathogenesis

Epithelial ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancers are not distinct entities but rather represent a spectrum of diagnoses that originate in the Mullerian tissue. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas are included in the ovarian cancer staging classification (Grant 2010, Naumann 2011, O'Shannessy 2013, Cobb 2015) and are considered to be part of epithelial ovarian cancer with the same treatment and outcomes. Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer are collectively referenced as epithelial ovarian cancer (EOC). High-grade serous carcinoma (HGSC) represents 70% of EOC cases (A. González-Martín et al. 2023, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up).

In HGSC, mutational analysis confirms almost ubiquitous TP53 mutations (96%), frequent (germline and somatic) BRCA1/2 mutations ($\leq 30\%$) and other molecular characteristics including CCNE1 amplification and somatic copy-number alterations, which correlate with genomic instability.

Homologous recombination deficiency (HRD) can be observed in ~50% of HGSCs due to genetic or epigenetic inactivation of DNA damage repair genes including BRCA1/2, ATM, RAD51C and RAD51D. HRD-positive cancers exhibit genomic instability manifested by abnormal copy-number profiles and thousands of somatic mutations.

Folate Receptor (FR) alpha has limited normal tissue expression. Published studies have demonstrated FR α overexpression by immunohistochemistry (IHC) in various epithelial tumours, particularly serous and endometrioid ovarian cancers and serous and endometrioid endometrial cancers (Scorer et al. 2010, Garin-Chesa et al. 1993, Kalli et al. 2008, Crane et al. 2012, Dainty et al. 2007, Jones et al. 2008, Ab et al. 2015, and Allard et al. 2007). Results in IMGN853-0401 and IMGN853-0403 are consistent with literature. Approximately 40% of patients in platinum resistant ovarian cancer expansion cohort of IMGN853-0401 had high FR alpha expression.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Early-stage ovarian cancer is often asymptomatic and therefore difficult to detect. For women who do experience symptoms in the early stages, ovarian cancer is sometimes misdiagnosed because the majority of symptoms are nonspecific. These symptoms may overlap those of gastrointestinal and other diseases, and as a result, many patients may be treated incorrectly for months or years. Thus, ovarian cancer is often first detected in advanced stages when prognosis is poor.

The advanced stage at which ovarian cancer is generally detected is reflected in the 5-year survival rates; 46% across all stages and 29% for advanced stages (Siegel et al 2017).

Ovarian cancer is often asymptomatic in the early stages and is, therefore, first detected in advanced stages, when prognosis is poor. For women who do experience symptoms in the early stages, ovarian cancer is sometimes misdiagnosed because the majority of symptoms are nonspecific. These symptoms may overlap those of gastrointestinal and other diseases, and as a result, many patients may be treated incorrectly for months or years.

The 5-year overall survival (OS) rate in advanced ovarian cancer patients decreases from 42% for Stage IIIA, 32% for Stage IIIC, and 19% for Stage IV.

Most women are diagnosed based on symptoms, with the majority presenting at an advanced stage.

Management

Maintenance therapy with poly adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP) inhibitors has been incorporated into first-line treatment for EOC, with multiple randomized studies showing a benefit in progression-free survival (PFS) over placebo (SOLO1 [Moore et al. 2018], ATHENA-mono [Monk et al. 2022], PRIMA [González-Martín et al. 2019]). For patients with homologous recombination deficiency, including BRCA mutation, outcomes have improved considerably with the use of PARP inhibitors as first-line maintenance therapy.

Despite the incorporation of maintenance therapy into the treatment paradigm, most patients with advanced EOC relapse during or after treatment with platinum-containing regimens (Armstrong et al. 2019). Disease recurring within 6 months of platinum-based chemotherapy is classified as platinum resistant whereas recurrence more than 6 months after completion of platinum is classified as platinum-sensitive. Patients with recurrent platinum-sensitive disease typically receive platinum-based combination therapy, often followed by continuation of bevacizumab or initiation of PARP inhibitor maintenance, particularly if they are BRCA positive and have not received a PARP inhibitor as first-line maintenance therapy.

Once patients develop platinum-resistant ovarian cancer, their prognosis is poor. Available therapies yield limited positive outcomes, with almost all platinum-resistant ovarian cancer (PROC) patients developing progressive disease and becoming increasingly symptomatic with abdominal pain due to malignant ascites, increasing tumour mass leading to bowel obstruction, inability to tolerate medication or take food, and declining performance status precluding further anticancer therapy.

According to current ESMO guidelines, the definition of platinum-sensitivity based on a 6-month cut-off of treatment-free interval from last platinum has been changed. Instead, various factors should be considered (see figure below).

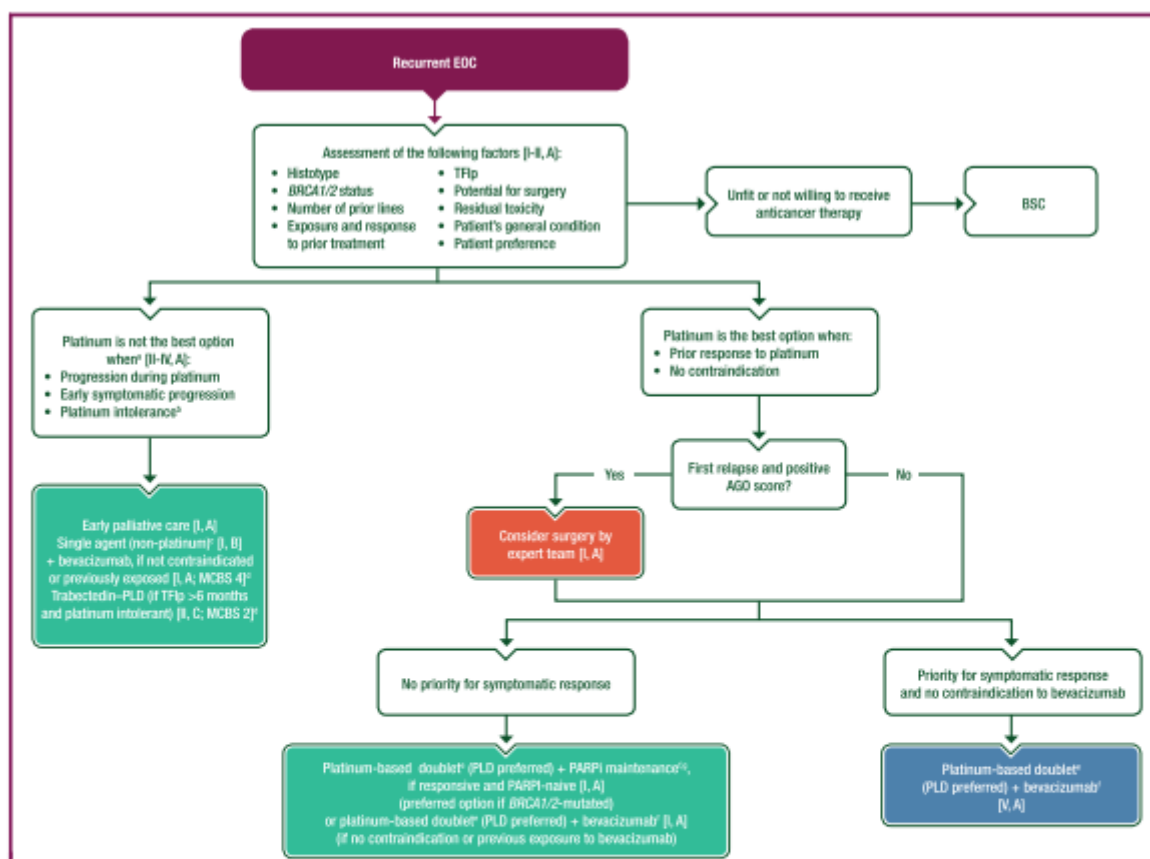


Figure 3. Management of recurrent EOC.

Purple: general categories or stratification; red: surgery; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.

AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; BSC, best supportive care; EMA, European Medicines Agency; EOC, epithelial ovarian cancer; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mut, mutation; PARPi, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; TFI, treatment-free interval from last platinum.

*Patient choice and quality-of-life issues may also suggest that platinum is not the best option.

†In patients with platinum intolerance who have relapsed >6 months from previous platinum, the combination of trabectedin and PLD may be recommended (II, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 2 for patients with platinum-sensitive disease; EMA approved, not FDA approved).

*Weekly paclitaxel, PLD, topotecan or gemcitabine.

*ESMO-MCBS v1.1¹⁰⁴ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

*Paclitaxel, PLD or gemcitabine (carboplatin–gemcitabine–bevacizumab: ESMO-MCBS v1.1 score: 3).^d

[†]Until disease progression or next line of treatment is started (I, A).

^dOlaparib for BRCA1/2-mutated: ESMO-MCBS v1.1 score: 2;^d niraparib regardless of BRCA1/2-mut status: ESMO-MCBS v1.1 score: 3;^d rucaparib regardless of BRCA1/2-mut status: ESMO-MCBS v1.1 score: 3.^d

According to current ESMO guidelines, patients with relapsed EOC for whom platinum is not an option should be defined by [II-IV, A]:

- Proven resistance (progression during platinum)
- Expected resistance (early symptomatic progression post-platinum, response to rechallenge unlikely)
- Platinum intolerance
- Patient choice
- QoL issues.

For patients not candidates to receive platinum, integrating palliative care early in the treatment pathway is strongly recommended [I, A].

Single-agent non-platinum options that can be recommended include weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin (PLD), topotecan and gemcitabine [I, B].

Bevacizumab should be recommended in combination with weekly paclitaxel, PLD or topotecan in patients without contraindications to bevacizumab and not previously exposed to bevacizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

Furthermore, initial approval of paclitaxel in the US in 1992 was based on an ORR of 15% to 22% in taxane-naïve patients in the recurrent setting, prior to incorporation of paclitaxel in the frontline setting, and an ORR of 14% in PROC (Paclitaxel US PI). Paclitaxel was also approved in the EU at a dose of 175 mg/m² (Apealea SmPC

(Marketing authorisation since then withdrawn). Two early Phase 2 trials ($n = 41$, $n = 102$, respectively) of paclitaxel monotherapy given every 3 weeks in mixed platinum-sensitive ovarian cancer (PSOC) and PROC demonstrated an ORR of 17.1% (Pectasides 1998) and 20% (du Bois 1997), though median OS was 13.2 months and less than 1 year (45.9 weeks), respectively. The largest study of paclitaxel in PROC ($n = 652$ evaluable) in the US reported an ORR of 22% and median OS of 9 months, complicated by 78% of $\geq$ Grade 3 leukopenia (Trimble et al. 1993). A subsequent Phase 2 study of weekly paclitaxel in ovarian cancer patients with resistance to platinum/paclitaxel on an every-3-week schedule demonstrated radiographic responses in 7 of 51 patients (14%) (Markman et al. 2002).

Topotecan was approved in 1996 in the US based on 2 trials in PROC with an ORR of 14% to 21%; 1 trial had a paclitaxel arm with an ORR of 14% (Hycamtin US PI). Topotecan subsequently was approved in the EU in mixed PSOC and PROC based on a study in second-line use of topotecan versus paclitaxel with an ORR of 20.5% for topotecan and 12.5% for paclitaxel (Hycamtin SmPC, ten Bokkel Huinink et al. 1997). In a PROC population, ORR was lower at 13.7%, with median OS less than 1 year (47 weeks). Notably, this regimen is associated with significant myelotoxicity, with Grade 4 neutropenia in 82%, and Grade 4 thrombocytopenia in 30% of patients with recurrent ovarian cancer (Bookman et al. 1998). While the approved regimen for topotecan is daily for 5 days every 3 weeks, a weekly regimen is more commonly used with similar activity and improved tolerability (Abushahin et al. 2008, Sehouli et al. 2011).

PLD was approved in 1999 in the US based on 3 single-arm studies ($n = 27$ to 82) in PROC, which demonstrated a pooled ORR of 13.8% (Doxil US PI), and subsequent approval in the EU based on a 2001 study in second-line treatment of mixed platinum-sensitive and platinum refractory (defined as recurrence with platinum-free interval < 6 months) ovarian cancer ($n = 474$) compared with topotecan (Caelyx SmPC). For the platinum-refractory subgroup ($n = 255$), OS at 1 year was 13.8% with PLD and 9.5% with topotecan (Caelyx SmPC, Gordon et al. 2001, Gordon et al. 2004).

The last regulatory approval in PROC was in 2014 for the use of bevacizumab in combination with chemotherapy (Pujade-Lauraine et al. 2014). AURELIA was the randomized study that supported the approval of bevacizumab in combination with chemotherapy in PROC patients with 1 (60%) to 2 (40%) prior lines of therapy. In this study, the control arm, consisting of standard of care single-agent chemotherapy (paclitaxel, PLD, or topotecan), was associated with an investigator assessed ORR of 11.8% to 13%, a median PFS of 3.4 months, and an OS of 13.3 months. In the bevacizumab combination arm, the ORR was 27.3% with a median PFS of 6.7 months and OS of 16.6 months (Pujade-Lauraine et al. 2014, Avastin US PI).

Of note, most of the above compiled data is from the era prior the development of current diagnostic and treatment paradigms, most notably in advanced EOC with platinum-based doublet +/- bevacizumab followed by maintenance therapy with bevacizumab and/or PARPi.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 29. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: oporny na platynę, surowiczy, nabłonkowy rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości – wybrane fragmenty

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2013, Polska Link [dostęp: 07.01.2025]	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAJNIKA Leczenie Leczenie nawrotów Główną metodą leczenia nawrotów jest paliatywna CTH, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji. Leczenie operacyjne Wtórny zabieg chirurgiczny można rozważać w przypadku wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii, braku płynu w jamie brzusznej oraz potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany. Istotny wpływ na wydłużenie przeżycia mają jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję. Chemioterapia Podstawą wyboru schematu CTH drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Skuteczność pierwotnie stosowanego leczenia (przede wszystkim czas od zakończenia CTH pierwszej linii) wyznacza kategorie chorych, które obejmują: — platynoniewrażliwość — progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia; — platynooporność — nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia; — częściowa platynowrażliwość — nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia; — platynowrażliwość — nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia.

	Tabela 13. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii <table border="1"> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny</th><th>Chemioterapia</th></tr> <tr> <td>Pierwotna niewrażliwość (<i>refractory</i>) Platynooporne (<i>resistance</i>)</td><td>Udział w badaniach klinicznych Liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni</td></tr> </table> Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na CTH drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi około 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej w porównaniu z monoterapią (tab. 13). Paliatywne leczenie systemowe powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien się odnosić do spodziewanej toksyczności leczenia). W leczeniu nawrotów platynowrażliwych i platynoopornych dodanie bewacyzumabu do CTH z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do czasu wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia). Odpowiedź na CTH drugiej linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od CTH. Operacje paliatywne przeprowadza się u chorych najczęściej z powodu niedrożności jelit. U części pacjentek pozwalają one na okresowe zmniejszenie objawów choroby. Wpływ na wydłużenie czasu przeżycia jest ograniczony. <i>Brak informacji o sile zaleceń.</i>	Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia	Pierwotna niewrażliwość (<i>refractory</i>) Platynooporne (<i>resistance</i>)	Udział w badaniach klinicznych Liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni
Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia				
Pierwotna niewrażliwość (<i>refractory</i>) Platynooporne (<i>resistance</i>)	Udział w badaniach klinicznych Liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni				
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, PTGO 2017 Polska Link [dostęp: 07.01.2025]	Chemioterapia w przypadku nawrotów Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia, wyznaczają kategorię chorych: • platynoniewrażliwość – progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia (5,3% pacjentek); • platynooporność – nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (17,2% pacjentek); • częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia (22,7% pacjentek); • platynowrażliwość – nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia (33,5% pacjentek). U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu. <u>Chemioterapia w przypadku nawrotów platynoopornych</u> Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi mniej więcej 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej niż monoterapii (tab. 3). Pacjentki takie powinny być zachęcane do udziału w badaniach klinicznych. Kojarzenie leczenia cytostatycznego z podawaniem bewacyzumabu w tej grupie w istotny sposób wydłuża czas do progresji (PFS jest 2 razy większy niż w grupie nieleczonej bewacyzumabem) (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Leczenie należy prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia. Nosiciele mutacji BRCA1/2 w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rucaparybu w monoterapii lub po 3 lub więcej liniach olaparybem w monoterapii (rejestracja w chwili obecnej jedynie w USA).				

	<table border="1" data-bbox="628 203 1211 817"> <tr> <td data-bbox="628 203 860 365"> Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny <i>Response to platinum compounds</i> </td><td data-bbox="860 203 1211 365"> Chemioterapia <i>Chemotherapy</i> </td></tr> <tr> <td data-bbox="628 365 860 817"> Pierwotna niewrażliwość (refractory) <i>Platinum-refractory</i> Platynoooporne (resistance) <i>Platinum-resistant</i> </td><td data-bbox="860 365 1211 817"> Udział w badaniach klinicznych <i>Participation in clinical trials</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna⁽⁴³⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin⁽⁴³⁾</i> Topotekan⁽⁴⁴⁾ <i>Topotecan⁽⁴⁴⁾</i> Gemcytabina^(45,46) <i>Gemcitabine^(45,46)</i> Paklitaksel w rytmie co 7 dni⁽⁴⁷⁾ <i>Paclitaxel on a weekly schedule⁽⁴⁷⁾</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab⁽⁴⁸⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin or topotecan, or + paclitaxel on a weekly schedule + bevacizumab⁽⁴⁸⁾</i> </td></tr> </table> Tab. 3. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii Tab. 3. Response to platinum and second-line chemotherapy <i>Brak informacji o sile zaleceń.</i>	Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny <i>Response to platinum compounds</i>	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>	Pierwotna niewrażliwość (refractory) <i>Platinum-refractory</i> Platynoooporne (resistance) <i>Platinum-resistant</i>	Udział w badaniach klinicznych <i>Participation in clinical trials</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna⁽⁴³⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin⁽⁴³⁾</i> Topotekan⁽⁴⁴⁾ <i>Topotecan⁽⁴⁴⁾</i> Gemcytabina^(45,46) <i>Gemcitabine^(45,46)</i> Paklitaksel w rytmie co 7 dni⁽⁴⁷⁾ <i>Paclitaxel on a weekly schedule⁽⁴⁷⁾</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab⁽⁴⁸⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin or topotecan, or + paclitaxel on a weekly schedule + bevacizumab⁽⁴⁸⁾</i>
Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny <i>Response to platinum compounds</i>	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>				
Pierwotna niewrażliwość (refractory) <i>Platinum-refractory</i> Platynoooporne (resistance) <i>Platinum-resistant</i>	Udział w badaniach klinicznych <i>Participation in clinical trials</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna⁽⁴³⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin⁽⁴³⁾</i> Topotekan⁽⁴⁴⁾ <i>Topotecan⁽⁴⁴⁾</i> Gemcytabina^(45,46) <i>Gemcitabine^(45,46)</i> Paklitaksel w rytmie co 7 dni⁽⁴⁷⁾ <i>Paclitaxel on a weekly schedule⁽⁴⁷⁾</i> Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab⁽⁴⁸⁾ <i>Pegylated liposomal doxorubicin or topotecan, or + paclitaxel on a weekly schedule + bevacizumab⁽⁴⁸⁾</i>				
American Society of Clinical Oncology, ASCO 2022 USA Link [dostęp: 07.01.2025]	Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update Recommendation 3.3. PARPi monotherapy is not recommended for treatment for patients with either BRCA wild-type or platinum-resistant recurrent EOC. (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong.) <u>Strength of Recommendation:</u> Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation. Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation. Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.				
European Society for Medical Oncology, ESMO 2023, Europa Link [dostęp: 07.01.2025]	MANAGEMENT OF RECURRENT EOC Systemic therapy when platinum is not an option For some patients with recurrent ovarian cancer, platinum rechallenge may not be considered clinically appropriate. For these patients, alternative systemic treatments are available. Patients with good performance status should be prioritised for novel therapies within clinical trials. Integrating early palliative care is particularly crucial. Non-platinum ChT options. Single-agent non-platinum ChT regimens include weekly paclitaxel, topotecan, gemcitabine, PLD and oral metronomic cyclophosphamide. These have shown modest activity in patients with relapsed ovarian cancer for whom platinum is not an option, with 10%-15% objective response rate and median OS of 10-12 months. With regard to selecting a particular regimen, there are no robust randomised data to support one agent over another, and not all are licensed for this indication. The choice should be guided by patient preference and toxicity profile. The optimal duration of treatment is unclear; in clinical trials, ChT with non-platinum agents was planned until tumour progression or unacceptable toxicity. Trabectedine-PLD is approved in Europe for patients relapsing >6 months after last platinum. This combination is an option when such patients are ineligible for further platinum. Antiangiogenic therapy. The addition of bevacizumab to second- or third-line non-platinum ChT (paclitaxel, PLD or topotecan) in the AURELIA trial demonstrated an improvement in median PFS, tumour response rate and QoL scores compared with ChT alone. Notably, this trial excluded all patients at increased risk of intestinal fistulae (progression during first-line platinum, history of bowel obstruction or serosal invasion), and <10% of patients had been previously exposed to bevacizumab. Recommendations • Patients with relapsed EOC for whom platinum is not an option should be defined by [II-IV, A]: ○ Proven resistance (progression during platinum)				

- Expected resistance (early symptomatic progression post-platinum, response to rechallenge unlikely)
- Platinum intolerance
- Patient choice
- QoL issues
- For patients not candidates to receive platinum, integrating palliative care early in the treatment pathway is strongly recommended [I, A].
- Single-agent non-platinum options that can be recommended include weekly paclitaxel, PLD, topotecan and gemcitabine [I, B].
- In patients with platinum intolerance who have relapsed >6 months from previous platinum, trabectedin-PLD may be recommended [II, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 2 for patients with platinum-sensitive disease; EMA approved, not FDA approved].
- Bevacizumab should be recommended in combination with weekly paclitaxel, PLD or topotecan in patients without contraindications to bevacizumab and not previously exposed to bevacizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

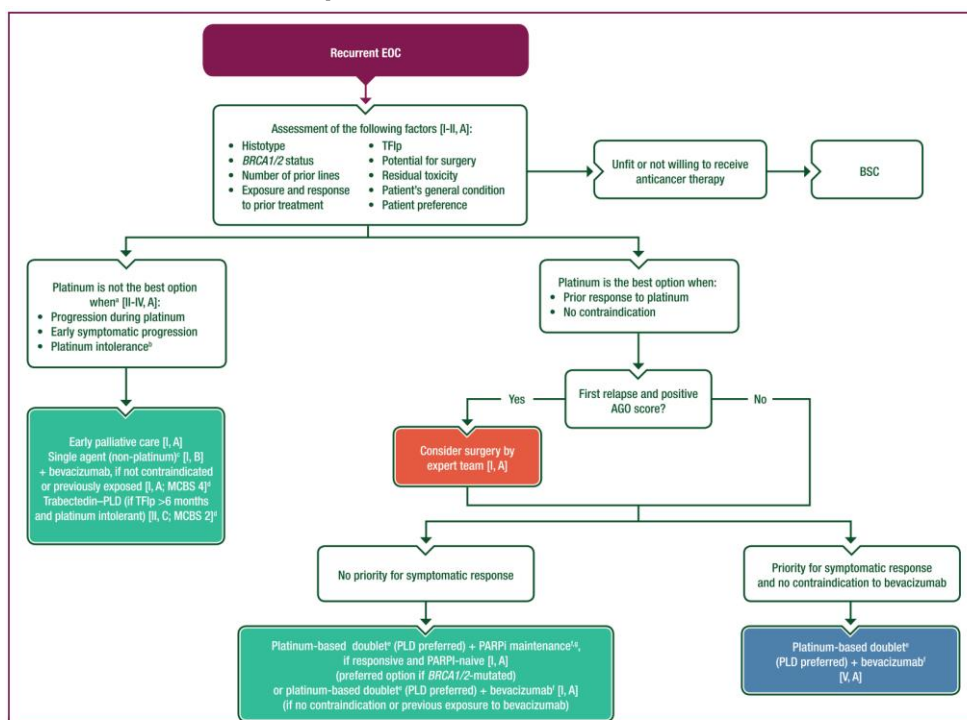


Figure 3. Management of recurrent EOC.

Purple: general categories or stratification; red: surgery; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.

AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; BSC, best supportive care; EMA, European Medicines Agency; EOC, epithelial ovarian cancer; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mut, mutation; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; TFI, treatment-free interval from last platinum.

*Patient choice and quality-of-life issues may also suggest that platinum is not the best option.

¹In patients with platinum intolerance who have relapsed >6 months from previous platinum, the combination of trabectedin and PLD may be recommended [II, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 2 for patients with platinum-sensitive disease; EMA approved, not FDA approved].

²Weekly paclitaxel, PLD, topotecan or gemcitabine.

³ESMO-MCBS v1.1¹⁰⁴ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

⁴Paclitaxel, PLD or gemcitabine (carboplatin–gemcitabine–bevacizumab: ESMO-MCBS v1.1 score: 3).^d

⁵Until disease progression or next line of treatment is started [I, A].

⁶Olaparib for BRCA1/2-mutated: ESMO-MCBS v1.1 score: 2;^d niraparib regardless of BRCA1/2-mut status: ESMO-MCBS v1.1 score: 3;^d rucaparib regardless of BRCA1/2-mut status: ESMO-MCBS v1.1 score: 3.^d

Levels of evidence:

I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity;

II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity;

III – prospective cohort studies;

IV – retrospective cohort studies or case-control studies;

V – studies without control group, case reports, expert opinions.

Grades of recommendation:

A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended;

B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended;

C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs), optional;

D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended;

E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Medical Oncology - European Society of Pathology, ESGO-ESMO-ESP 2024 Konsensus ekspertów Link [dostęp: 07.01.2025]	17. What is the role of non-platinum drugs and supportive care options? Recommendation 17.1: For patients progressing on platinum-based therapy or after a short TFI or for those who are intolerant of platinum and not eligible for platinum rechallenge, various management options should be considered, ranging from non-platinum single-agent systemic therapy to supportive care alone [I, A]. Consensus: 97% (30) yes, 0% (0) no, 3% (1) abstain (31 voters) Recommendation 17.2: Patients should be included in clinical trials, when possible, as there is a significant need for improved treatment options in this setting [IV, A]. Consensus: 100% (41) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (41 voters) Recommendation 17.3: For patients who have not received prior bevacizumab, the addition of this agent to weekly paclitaxel, PLD or topotecan should be considered [I, A]. The combination of weekly paclitaxel and bevacizumab is the preferred option based on trial subset analysis [II, A]. Consensus: 87% (26) yes, 3% (1) no, 10% (3) abstain (30 voters) Recommendation 17.4: The combination of trabectedin and PLD could be considered in those patients who are intolerant to platinum who have relapsed after 6 months from the last platinum dose [II, C]. Consensus: 77% (24) yes, 16% (5) no, 6% (2) abstain (31 voters) Recommendation 17.5: Patients with LGSC relapse should be considered for treatment with trametinib after platinum failure [I, A] or for endocrine therapy [II, A]. Consensus: 97% (30) yes, 0% (0) no, 3% (1) abstain (31 voters) Recommendation 17.6: Supportive care alone should be considered when expected benefit of ChT is limited [III, A]. Consensus: 100% (30) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (30 voters) Recommendation 17.7: Systematic assessment of QoL and symptoms during treatment is recommended to start early supportive care and prevent or improve symptoms, QoL and survival [III, A]. Consensus: 88% (28) yes, 9% (3) no, 3% (1) abstain (32 voters) Voting was anonymous. Members could abstain from voting if they perceived that they had insufficient expertise or a conflict of interest. Results of ≥75% agreement and ≤20% disagreement were considered a consensus. Results of <75% agreement and >20% disagreement were not considered a consensus.
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2024, USA Link [dostęp: 07.01.2025]	DISEASE STATUS Platinum-resistant disease:^{ee} Progression on primary, maintenance or recurrence therapy or Stable or persistent disease (if not on maintenance therapy) or Complete remission and relapse THERAPY FOR PERSISTENT DISEASE OR RECURRENCE Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care) and/or Recurrence therapy ^{ii,ji} PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC)^p/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer^d Recurrence Therapy for Platinum-Resistant Disease (alphabetical order): Preferred Regimens <u>Cytotoxic Therapy</u> • Cyclophosphamide (oral)/ bevacizumab^k • Docetaxel • Etoposide (oral) • Gemcitabine • Liposomal doxorubicin • Liposomal doxorubicin/ bevacizumab^{k,s} • Paclitaxel (weekly)^g • Paclitaxel (weekly)/ bevacizumab^{g,k,s} • Topotecan • Topotecan/bevacizumab^{k,s} <u>Targeted Therapy (single agents)</u> • Bevacizumab^{k,s} • Mirvetuximab soravtansine-gynx (for FRα-expressing tumors [≥75% positive tumor cells])(category 1)^z Other Recommended Regimens <u>Cytotoxic Therapy</u> • Capecitabine • Carboplatin* • Carboplatin/docetaxel* • Carboplatin/paclitaxel (weekly)^{g,*} • Carboplatin/gemcitabine ± bevacizumab^{k,s,t,*} • Carboplatin/liposomal doxorubicin ± bevacizumab^{k,s,*} • Carboplatin/paclitaxel^g ± bevacizumab^{k,s,t,*}

- Cyclophosphamide
- Cyclophosphamide (oral)/pembrolizumab/bevacizumab^k
- Doxorubicin Gemcitabine/bevacizumab^k
- Gemcitabine/cisplatin*
- Ifosfamide
- Irinotecan
- Ixabepilone/bevacizumab (category 2B)^{k,aa}
- Melphalan
- Oxaliplatin
- Paclitaxel
- Paclitaxel, albumin bound
- Pemetrexed
- Sorafenib/topotecan
- Vinorelbine

Targeted Therapy (single agents)

- Niraparib (category 3)^v
- Olaparib (category 3)^w
- Pazopanib (category 2B)
- Rucaparib (category 3)^x

Hormone Therapy

- Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole)
- Goserelin acetate
- Leuprolide acetate
- Megestrol acetate
- Tamoxifen^j

Useful in Certain Circumstances

- Carboplatin/paclitaxel (for age >70)^{g,y,*}
- Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (for confirmed taxane hypersensitivity)*

Immunotherapy

- Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors)^z
- Pembrolizumab (for patients with MSI-H or dMMR solid tumors, or TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase)^z

Hormone Therapy

- Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma)

Targeted Therapy (single agents)

- Dabrafenib + trametinib (for BRAF V600E-positive tumors)^z
- Entrectinib or larotrectinib or repotrectinib33 (for NTRK gene fusion-positive tumors)^z
- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (for HER2-positive tumors [IHC 3+ or 2+])
- **Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (for FRα-expressing tumors)^{k,z}**
- Selpercatinib (for RET gene fusion-positive tumors)^z
- For low-grade serous carcinoma:
 - Trametinib
 - Binimetinib (category 2B)

* Platinum agents have limited activity when the disease has demonstrated growth through a platinum-based regimen, and platinum rechallenge is generally not recommended in this setting.

li - Patients who progress on two consecutive therapy regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefitting from additional therapy. Decisions to offer clinical trials, supportive care only, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

jj - Localized radiation therapy (RT) can be considered to palliate symptoms and/or for oligometastatic disease.

g - Albumin-bound paclitaxel may be substituted for those experiencing a hypersensitivity reaction to paclitaxel. However, albumin-bound paclitaxel will not overcome infusion reactions in all patients.

j - Tamoxifen is not recommended for low-grade serous carcinoma.

k - An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

p - Chemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

q - Patients who progress on two consecutive regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefitting from additional therapy (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

s - Contraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

t - If response after chemotherapy, bevacizumab can be continued as maintenance therapy until disease progression or unacceptable toxicity. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARPi.

u - Many of these single-agent cytotoxic therapy options have not been tested in patients who have been treated with modern chemotherapy regimens.

v - For patients treated with three or more prior chemotherapy regimens and whose cancer is associated with HRD defined by either: 1) a deleterious or suspected deleterious BRCA mutation; or 2) genomic instability and progression >6 months after response to the last platinum-based chemotherapy.

	w - For patients with deleterious germline BRCA-mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy. x - For patients with deleterious germline and/or somatic BRCA mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy. y - For recommended dosing for individuals >70 years, see OV-C, 7 of 12. z - Validated molecular testing should be performed in a CLIA-approved facility using the most recent available tumor tissue. Tumor molecular analysis is recommended to include, at a minimum, tests to identify potential benefit from targeted therapeutics that have tumor-specific or tumor-agnostic benefit including, but not limited to, HER2 status (by IHC), BRCA1/2, HRD status, MSI, MMR, TMB, BRAF, FRα (FOLR1), RET, and NTRK if prior testing did not include these markers. More comprehensive testing may be particularly important in LCOC with limited approved therapeutic options (OV-B). aa - For those previously treated with taxanes. <u>NCCN Categories of Evidence and Consensus</u> Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
--	---

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 30. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących mirwetuksymabu sorawtanzyny

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentek	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT04296890: SORAYA: A Phase 3, Single Arm Study of Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	III	Zakończone	druga do czwartej	23.07.2020	16.11.2021	16.11.2022	106	Link	07.08.2024
bd	NCT06682988: A Randomized Phase 2, Open-label Study of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-resistant Advanced High-grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-alpha Expression Testing 2 Schedules of Administration for Dose Optimization, With a Separate Cohort to Determine Starting Dose in Patients With Moderate Hepatic Impairment	III	Jeszcze nie rekrutuje	druga do czwartej	06.02.2025	28.03.2028	28.03.2028	- (szacowana liczba uczestników: 110)	Link	-
bd	NCT05622890: A Single-arm, Phase III Clinical Trial of IMGN853 in Chinese Adult Patients With Platinum-resistant, Advanced High-grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer With High Expression of Folate Receptor-α	III	nieznany	druga do czwartej	18.08.2022	30.04.2023	31.12.2023	35	Link	-

bd	NCT05041257: A Phase 2, Single Arm Study of Mirvetuximab Soravtansine in Recurrent Platinum-Sensitive, High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression (PICCOLO)	II	zakończone	czwarta lub kolejna	31.08.2021	17.01.2024	12.12.2024	79	Link	-
bd	NCT01609556: A Phase 1, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IMGN853 in Adults With Ovarian Cancer and Other FOLR1-Positive Solid Tumors	I	zakończone	bd	28.06.2012	19.03.2018	19.03.2018	206	Link	17.02.2021
bd	NCT05887609: A Phase II Evaluation of Maintenance Therapy Combination Mirvetuximab Soravtansine and Olaparib in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian, Peritoneal, and Fallopian Tube Cancer	II	rekrutuje	druga lub kolejna	03.10.2023	15.04.2026	12.2027	- (szacowana liczba uczestników: 53)	Link	-
bd	NCT05456685: Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Carboplatin Plus Mirvetuximab Soravtansine Followed by Mirvetuximab Soravtansine Continuation in FRα Positive, Recurrent Platinum-sensitive, High-grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers Following 1 Prior Line of Platinum-based Chemotherapy	II	Aktywne, nie rekrutuje	druga lub kolejna	28.09.2022	30.06.2025	31.12.2026	125	Link	-

bd	NCT04606914: Single-Arm Phase II Study of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine in First-Line Treatment of Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy with Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer Who Are Folate Receptor A Positive	II	Rekrutuje	druga lub kolejna	27.05.2021	31.05.2026	31.05.2028	- (szacowana liczba uczestników: 70)	Link	-
bd	NCT06390995: A Phase 1/2 Open-label Study to Evaluate The Safety, Tolerability, Efficacy And Pharmacokinetics of Mirvetuximab Soravtansine (TAK-853) in Japanese Patients With Folate Receptor Alpha-Positive Advanced Ovarian Cancer And Other Solid Tumors	I/II	Rekrutuje	druga lub kolejna	20.05.2024	30.09.2025	30.09.2026	- (szacowana liczba uczestników: 25)	Link	-
bd	NCT05445778: Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine in Combination With Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone as Maintenance Therapy for Patients With FRα-high Recurrent Platinum-sensitive Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancers Who Have Not Progressed After Second Line Platinum-based Chemotherapy Plus Bevacizumab (GLORIOSA)	III	Rekrutuje	druga lub kolejna	27.12.2022	03.2027	04.2029	- (szacowana liczba uczestników: 418)	Link	-
tak	NCT04209855: MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With	III	Zakończone	druga do czwartej	31.12.2019	06.03.2023	22.08.2024	453	Link	01.08.2024

	High Folate Receptor-Alpha Expression									
bd	NCT02631876: FORWARD I: A Randomized, Open Label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer	III	Zakończone	druga do czwartej	03.02.2016	01.2019	01.2020	366	Link	09.06.2020
bd	NCT02606305: A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) in Combination With Bevacizumab, Carboplatin, Pegylated Liposomal Doxorubicin, Pembrolizumab, or Bevacizumab + Carboplatin, in Adults With Folate Receptor Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer	I/II	Zakończone	bd	02.03.2016	12.03.2021	12.03.2021	264	Link	14.02.2024
bd	NCT04274426: A Randomized Phase II Trial of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), in Folate Receptor Alpha (FRα) High Recurrent Ovarian Cancer Eligible for Platinum-based Chemotherapy. Supported by: DIAGNOSTIC PROTOCOL for the VENTANA FOLR1	II	Aktywne, nie rekrutuje	druga lub kolejna	13.10.2021	12.2025	12.2026	136	Link	-

	bd(FOLR1-2.1) CDx Assay Ventana No. RD004881; Protocol Document No. D152967									
bd	NCT03552471: Phase I Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Rucaparib for Recurrent Endometrial, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	I	Aktywne, nie rekrutuje	druga lub kolejna	12.07.2018	24.06.2022	31.12.2023	25	Link	-
bd	NCT02996825: A Phase I Dose-Escalation Safety and Tolerability Study of MirvetuximabSoravtansine (IMGN853) and Gemcitabine in Patients With FRA-positive Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube, Endometrial Cancer, or Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	I	Zakończone	pierwsza do czwartej	22.03.2017	09.02.2024	09.02.2024	44	Link	-
bd	NCT05483933: An Open-Label, Phase 1b Study of SL-172154 (SIRPα- Fc-CD40L) Administered with Either Pegylated Liposomal Doxorubicin or Mirvetuximab Soravtansine in Subjects with Platinum-Resistant Ovarian Cancers	I	Aktywne, nie rekrutuje	druga lub kolejna	18.08.2022	11.2024	11.2024	86	Link	-
bd	NCT06365853: A Randomized Phase 2 Study of Ocular Toxicity Evaluation and Mitigation During Treatment With Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Recurrent Ovarian Cancer With High Folate Receptor- Alpha Expression	II	Rekrutuje	druga lub kolejna	29.07.2024	06.2026	06.2027	- (szacowana liczba uczestników: 100)	Link	-

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 30.12.2024].

11.4. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Elahere w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Elahere or mirvetuximab soravtansine or MIRV or IMGN853	119
#2	epithelial ovarian carcinoma* or ovarian epithelial carcinoma* or ovarian epithelial cancer* or epithelial ovarian cancer* or fallopian tube neoplasm or fallopian tube cancer* or cancer of the fallopian tube or primary peritoneal cancer or EOC	42 531
#3	#1 and #2	50

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Elahere w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 855 465
#2	Elahere or mirvetuximab soravtansine or MIRV or IMGN853	47
#3	epithelial ovarian carcinoma* or ovarian epithelial carcinoma* or ovarian epithelial cancer* or epithelial ovarian cancer* or fallopian tube neoplasm or fallopian tube cancer* or cancer of the fallopian tube or primary peritoneal cancer or EOC	4 477
#4	#1 and #2 and #3	28

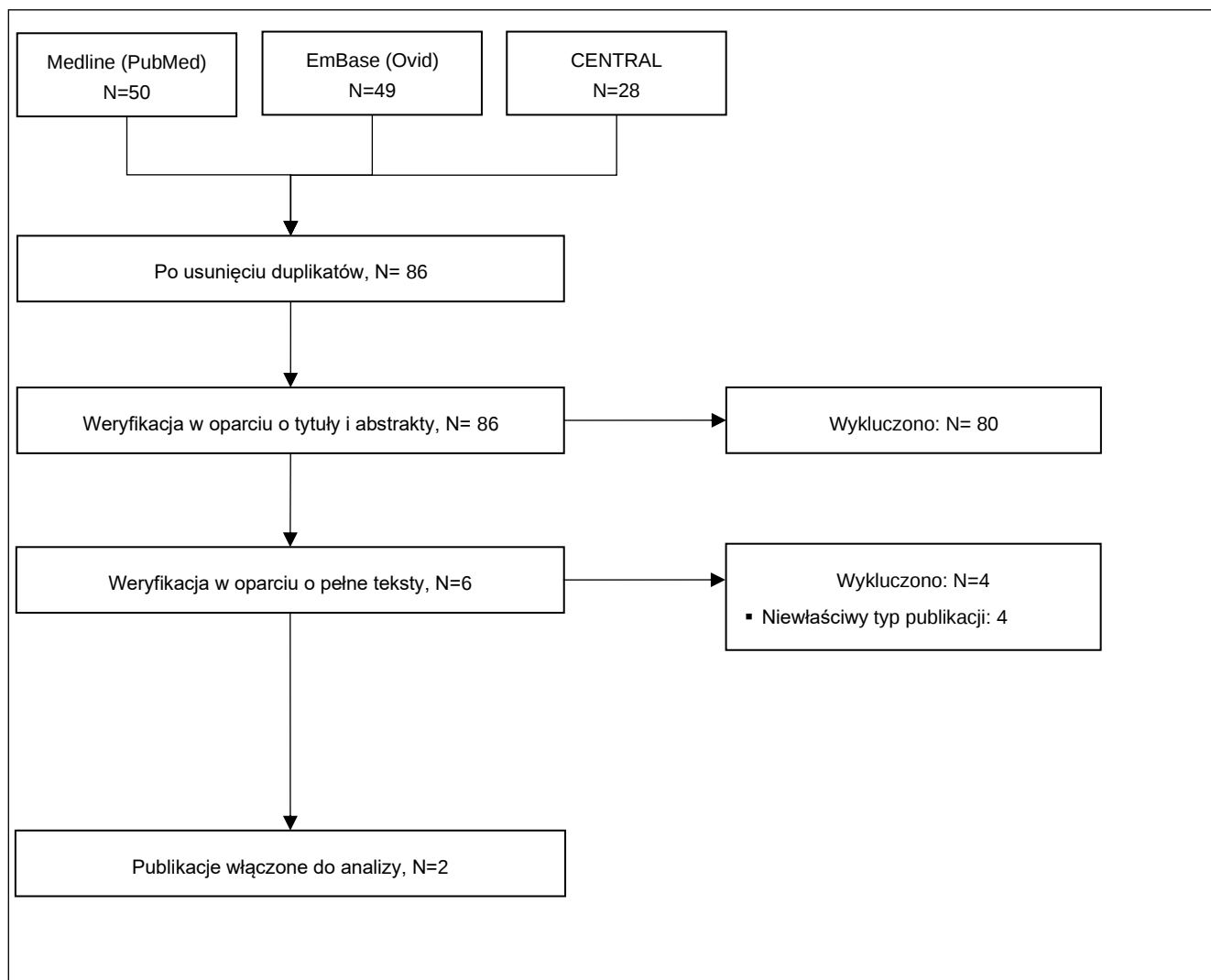
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Elahere w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 461 418
#2	randomized controlled trial.af	1 168 531
#3	controlled clinical trial.af.	507 805
#4	placebo.af	555 699
#5	clinical trials.af.	572 751
#6	(Elahere or mirvetuximab soravtansine or MIRV or IMGN853).af.	456
#7	(epithelial ovarian carcinoma* or ovarian epithelial carcinoma* or ovarian epithelial cancer* or epithelial ovarian cancer* or fallopian tube neoplasm or fallopian tube cancer* or cancer of the fallopian tube or primary peritoneal cancer or EOC).af.	29 152
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 230 996
#9	6 and 7 and 8	49

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5. Diagram selekcji publikacji



11.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Elahere (data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 860 143
#2	(Elahere) OR (mirvetuximab soravtansine) OR (MIRV) OR (IMGN853)	119
#3	(#1) AND (#2)	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7. Diagram selekcji HTA

