

## ANALIZA KLINICZNA



# SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI

Wersja 3.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 20 czerwca 2024 roku (wersja 2.0)

W dniu 13 września 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 3.0).

[Redacted content]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości

[Redacted content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.**

ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

[Redacted content]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE .....</b>	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>14</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
2.3. Wyszukiwanie badań.....	15
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej .....	15
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	16
2.4. Ekstrakcja danych .....	17
2.5. Analiza wyników .....	18
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>19</b>
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej.....	19
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	23
3.2.1. Badanie kliniczne ASCENT.....	23
3.2.2. Badania efektywności rzeczywistej .....	26
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>28</b>
4.1. Progresja choroby .....	28
4.2. Przeżycie całkowite .....	29
4.3. Odpowiedź na leczenie .....	31
4.4. Zaprzeszanie terapii .....	33
4.5. Zdarzenia niepożądane .....	33
4.6. Jakość życia .....	39
<b>5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII .....</b>	<b>41</b>
5.1. Skuteczność terapii .....	41
5.2. Zaprzeszanie terapii .....	49
5.3. Zdarzenia niepożądane .....	50
5.4. Dane polskie.....	54

<b>6. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ .....</b>	<b>57</b>
<b>7. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....</b>	<b>59</b>
<b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>64</b>
8.1. Komunikaty bezpieczeństwa .....	64
8.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO .....	65
8.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL .....	67
<b>9. WNIOSKI .....</b>	<b>69</b>
<b>10. OGRANICZENIA .....</b>	<b>70</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>71</b>
<b>12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA.....</b>	<b>75</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>76</b>
<b>14. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>	<b>82</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>85</b>
A.1. Strategie wyszukiwania badań .....	85
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	87
<b>ANEKS B. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>98</b>
C.1. Badanie kliniczne ASCENT .....	98
C.2. Badania efektywności rzeczywistej.....	105
<b>ANEKS D. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA ASCENT .....</b>	<b>117</b>
D.1. Analiza w warstwach .....	117
D.1.1. Progresja choroby.....	117
D.1.2. Przeżycie całkowite.....	118
D.2. Ekspozycja na leczenie .....	118
D.3. Analiza w podgrupach w zależności od rodzaju CTH.....	119
D.3.1. Progresja choroby.....	119
D.3.2. Przeżycie całkowite.....	120
D.3.3. Odpowiedź na leczenie.....	120
D.4. Zdarzenia niepożądane – wyniki dla krótszego okresu obserwacji.....	123
<b>ANEKS E. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>129</b>
E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT .....	129
E.2. Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS, gdzie pierwszorzędowym punktem kończącym jest PFS (PFS ≤6 mies.) .....	131
E.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE .....	132
E.4. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	133



## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BIRC</b>	Niezależna, zaślepiąna komisja ( <i>Blinded independent central review</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body mass index</i> )
<b>BRCA</b>	Gen podatności na raka piersi ( <i>ang. BReast CAncer gene</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>Duration of response</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERB</b>	Erybulina
<b>ESMO-MCBS</b>	Skala do oceny korzyści klinicznej ( <i>European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GEM</b>	Gemcytabina
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat</i> )

<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>intravenous</i> )
<b>KAP</b>	Kapecytabina
<b>MD</b>	Średnia różnica bezwzględna ( <i>Mean absolute difference</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NNH</b>	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression free survival</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii ( <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )

<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>SAC</b>	Sacytuzumab gowitekan
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SDi</b>	Stabilna choroba ( <i>Stable disease</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia ( <i>Treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TNBC</b>	Potrójnie ujemny rak piersi ( <i>Triple negative breast cancer</i> )
<b>TRAE</b>	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem ( <i>ang. Treatment-related adverse events</i> )
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby ( <i>Time to progression</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WIN</b>	Winorelbina

## Najważniejsze informacje

<p><b>Definicja i epidemiologia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet i drugi po raku płuca nowotwór złośliwy przyczyniający się do zgonów kobiet w Polsce.</li> <li>Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) to podtyp molekularny stanowiący ok. 10–15% wszystkich przypadków raka piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych) i brakiem nadekspresji receptora HER2.</li> </ul>
<p><b>Przebieg i rokowanie TNBC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TNBC to podtyp raka piersi, który przeważnie dotyka młodsze pacjentki (mediana wieku rozpoznania to 54 lata), a jego przebieg jest bardzo agresywny – w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, u chorych na TNBC częściej dochodzi do wznowy odległej nowotworu (<math>p &lt; 0,0001</math>).</li> <li>Spośród wszystkich rodzajów molekularnych raka piersi <b>podtyp TNBC charakteryzuje się najgorszym rokowaniem</b> – mediana przeżycia całkowitego pacjentek z zaawansowanym TNBC wynosi jedynie kilkanaście miesięcy, a wśród leczonych w ramach drugiej i trzeciej linii nie przekracza kilku miesięcy.</li> </ul>
<p><b>Aktualna praktyka leczenia TNBC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Obecnie jedyną dostępną w Polsce, poza sacytuzumabem gowitekanem (SAC), opcją leczenia pacjentów z TNBC, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego jest chemioterapia (CTH) cechująca się niską skutecznością.</b></li> <li>Od 1 listopada 2022 roku SAC (produkt leczniczy Trodelvy®) jest refundowany w Polsce w terapii TNBC w programie lekowym B.9FM, a refundację uzyskał w ramach ścieżki TLI Funduszu Medycznego, stanowiąc lek o wysokim poziomie innowacyjności wg AOTMiT i Min. Zdrowia.</li> <li>W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację pełnego raportu HTA.</li> </ul>
<p><b>Sacytuzumab gowitekan odpowiedzią na potrzeby pacjentów z TNBC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zarejestrowany w listopadzie 2021 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) SAC to pierwszy lek z grupy koniugatów przeciwciało-lek (ADC, ang. <i>Antibody-Drug Conjugate</i>) dedykowany pacjentom z TNBC.</li> <li>Działanie SAC polega na związaniu się przeciwciała anty-Trop 1 z wcześniej zlokalizowanym specyficznym antygenem znajdującym się na powierzchni komórki nowotworowej, wnikięciu do komórki nowotworowej i uwolnieniu leku cytotoksycznego, który doprowadza do apoptozy komórki nowotworowej.</li> <li>Wysoka skuteczność SAC została udowodniona w dużym, randomizowanym badaniu III fazy ASCENT: w porównaniu ze standardową CTH <b>SAC prawie dwukrotnie wydłuża medianę przeżycia pacjentów (11,8 vs 6,9 mies.), wydłużając przeżycie całkowite o blisko 50% (HR = 0,51 [0,41; 0,62]).</b></li> <li>SAC w porównaniu z CTH przyczynia się do <b>poprawy jakości życia pacjentów w odniesieniu do globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego, jak również w odniesieniu do odczuwania objawów takich jak zmęczenie, ból, duszność i bezsenność.</b></li> <li>Według dostępnych dowodów z badań farmakokinetycznych SAC przedostaje się przez barierę krew-mózg. Wyniki badania ASCENT jak i opinia EMA wskazują, że SAC jest opcją, którą można stosować u pacjentów ze stabilnymi przerzutami do mózgu.</li> </ul>

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu (Trodelvy®) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, ang. *triple negative breast cancer*), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM.

Od 1 listopada 2022 roku sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) jest refundowany w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach Funduszu Medycznego. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację raportu HTA.

## ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowe źródła w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie sacytuzumabu gowitekanu (SAC) z terapią standardową jaką stanowi chemioterapia (CTH) u pacjentów z TNBC.

## ■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano **1 randomizowane badanie III fazy (ASCENT)** przeprowadzone metodą otwartej próby, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SAC z CTH. Odnaleziono ponadto **12 badań efektywności rzeczywistej** (Alaklabi 2024, Arnedos 2023, Auprih 2023, Cabral 2023, Clark 2023, Fountzilias 2024, Hanna 2023a, Kalinsky 2023, Loirat 2023 oraz Walsh 2023, Hanna 2024 oraz Reinisch 2023). W wyniku przeszukania zidentyfikowano także **4 przeglądy systematyczne** obejmujące ocenę stosowania SAC w analizowanej populacji chorych.

*W ramach odpowiedzi na pismo nr WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego 28 sierpnia 2024 roku przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W toku prac zidentyfikowano i włączono do AKL 7 publikacji, w tym: 4 nowe badania rzeczywistej praktyki klinicznej (De Moura 2024, Singh 2024, Caputo 2024, Schaffler 2024) oraz 1 publikację pełnotekstową Kalinsky 2024 do badania RWD opisanego uprzednio w AKL, dostępnego wcześniej w postaci doniesienia konferencyjnego (Kalinsky 2023). Ponadto do AKL włączono publikację Rugo 2024 obejmującego korektę dotyczącą pracy Rugo 2022, a także 1 przegląd systematyczny Madsen 2024.*

## ■ Charakterystyka badania klinicznego

Badanie ASCENT stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SAC z CTH u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub

przerzutowym TNBC. Kryteria włączenia do badania spełniło 529 chorych, u których zastosowano co najmniej 2 uprzednie linie standardowej CTH w leczeniu nieoperacyjnej lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby.

Prawie wszystkimi uczestnikami badania były kobiety. Około 2/3 pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub 3 linie CTH, pozostali więcej niż 3 uprzednie linie CTH. U 58% pacjentów stosowano wcześniej terapię adiuwantową, a u 47% neoadiuwantową. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni taksoidami, u około 80% pacjentów stosowano wcześniej antracykliny i/lub cyklofosfamid, a u około 65% chorych karboplatynę i u około 65% kapecytabinę.

Pacjenci z ramienia kontrolnego (CTH) stosowali monoterapię erybuliną (53%), winorelbiną (20%), gemcytabiną (15%) lub kapecytabiną (13%). Leczenie SAC i CTH prowadzono do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez niezależną zaślepioną komisję, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub konieczności przerwania terapii z innego powodu. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ang. *progression free survival*) w populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BIRC; ang. *Blinded independent central review*). W badaniu oceniano jednak także PFS w populacji niezależnie od obecności przerzutów do mózgu, przeżycie całkowite pacjentów, odpowiedź na leczenie, jak i bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Badanie ASCENT zostało zakończone, a jego wyniki pochodzą z 2 analiz, dla których mediana okresu obserwacji wynosiła dla SAC 10,6 mies. i CTH 6,3 mies. oraz dla SAC 11,2 mies. i CTH 6,3 mies. (nie podano mediany okresu obserwacji ogółem dla wszystkich pacjentów).

Prezentowane w niniejszej analizie wyniki dotyczą populacji badania ASCENT niezależnie od braku lub obecności przerzutów do mózgu (populacja ITT).

## ■ Wyniki analizy skuteczności

Stosowanie SAC wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad CTH w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie:
  - niezależnej zaślepionej komisji, gdzie odnotowano 59-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,41 [0,33; 0,52]),
  - badacza, gdzie odnotowano 62-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,38 [0,31; 0,47]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego, gdzie odnotowano 49-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (HR = 0,51 [0,42; 0,63]),
- uzyskania ogólnej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie:
  - niezależnej zaślepionej komisji (RR = 7,40 [4,04; 13,56], NNT = 4 [4; 5]),
  - badacza (RR = 5,03 [3,03; 8,36], NNT = 5 [4; 6]).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie SAC była niemal 3-krotnie dłuższa niż w ramieniu CTH (4,8 mies. vs 1,7 mies.), natomiast mediana przeżycia całkowitego w grupie SAC była niemal 2-krotnie dłuższa niż w grupie CTH (11,8 mies. vs 6,9 mies.).

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pomimo, że ekspozycja na leczenie była dłuższa niż na CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek leku lub zgonu.

W grupie SAC w porównaniu z CTH istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (63% vs 39%, RR = 1,62 [1,34; 1,95], NNH = 4 [3; 6]), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia uznanych za związane z leczeniem, takich jak biegunka, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Wszystkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych SAC były łatwe do kontrolowania poprzez stosowanie modyfikacji dawek leku lub odpowiednie kointerwencje. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie zakończyło się zgonem pacjenta.

## Wyniki analizy jakości życia

Wykazano, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą jakości życia (wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30) w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania w rolach. Terapia SAC w porównaniu z CTH w sposób statystycznie istotny przyczyniła się do obniżenia poziomu odczuwanych objawów, takich jak zmęczenie, ból, duszność oraz bezsenność. Jedynym objawem wpływającym na jakość życia, który istotnie statystycznie był gorzej odczuwany wśród pacjentów stosujących SAC w porównaniu z CTH była biegunka.

## Efektywność rzeczywista terapii

Skuteczności SAC potwierdzono również w ramach 16 badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach których SAC stosowano u ponad tysiąca pacjentów. Mediana okresu obserwacji w badaniach wahała się od 5 do 23 mies., podczas gdy w badaniu ASCENT w grupie leczonej SAC wynosiła 11,2 mies.

Wyniki dotyczące skuteczności są spójne z wynikami badania ASCENT. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła od ok. 9 do 21 mies., a w 2 badaniach nie została osiągnięta. Profil bezpieczeństwa w praktyce klinicznej był zbliżony jak w badaniu klinicznym ASCENT, gdzie również najczęściej raportowano niespecyficzne zdarzenia hematologiczne (głównie neutropenia) oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka).

## Wnioski końcowe

Sacytuzumab gowitekan to skuteczna opcja leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC po uprzednim niepowodzeniu leczenia systemowego. Sacytuzumab gowitekan charakteryzuje się wysoką skutecznością, czego wyrazem jest znamienna statystycznie przewaga nad CTH odnośnie do przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, a także odnośnie do oceny jakości życia przeprowadzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem SAC były zdarzenia hematologiczne oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe, które były stosunkowo łatwe do kontrolowania.



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC; ang. *triple negative breast cancer*), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM.

Od 1 listopada 2022 roku sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) jest refundowany w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach Funduszu Medycznego. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację pełnego raportu HTA.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.  
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym TNBC w II lub III lub IV linii leczenia, którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie), oraz</li> <li>spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM*.</li> </ul>
Interwencja	Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelvy®) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4].
Komparatory	Terapia standardowa obejmująca chemioterapię.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>



Obszar	Opis
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania kliniczne z randomizacją,</li><li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li><li>• przeglądy systematyczne.</li></ul>

\* Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM obowiązującego od listopada 2023 roku, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku [5].

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania odnalezonego w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badania,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badania włączonego do analizy,
- porównanie siły interwencji porównywanych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC*	x
Interwencja	Sacytuzumab gowitekan (SAC) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4]	x
Komparator	Terapia standardowa obejmująca chemioterapię (CTH)	x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite,</li> <li>• progresja choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul>	x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych (wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	x

\* W pierwszej kolejności poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji docelowej (Rozdz. 1.2, Tabela 1), a w przypadku braku takich badań – w populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do docelowej.

## 2.3. Wyszukiwanie badań

### 2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z :

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,

- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych, m.in.:
  - ASCO (American Society of Clinical Oncology),
  - ESMO (The European Society for Medical Oncology),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2021 roku i zaktualizowano w kwietniu 2024 roku, a w odpowiedzi na wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w piśmie nr WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2 przeszukanie zaktualizowano także w sierpniu 2024 roku (do daty złożenia wniosku refundacyjnego). Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### 2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka ([REDACTED]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### 2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja: 6.2) przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena Cochrane pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,

- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [7, 8] (Aneks E.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów,
- metodyki (typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa, metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, utrata z badania).

Ponadto w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej dokonano również oceny korzyści klinicznej wnioskowanej interwencji w oparciu o formularz *European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS; Aneks E.2Aneks E) [9].

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się prospektywnym, wielośrodkowym badaniom z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach (Aneks E.3).

Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR II [10] (Aneks E.4).

## 2.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez trzech analityków (■■■■■■■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez dwóch analityków (■■■■■■■■■■).

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównej<sup>1</sup> do badania i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie umieszczano odnośnika do tekstu źródłowego. W uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badania oraz raportów i w takich przypadkach każdorazowo w tabelach umieszczano odnośnik do dokumentu źródłowego.

## 2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez trzech analityków (██████████). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez dwóch analityków (██████████).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, ang. *hazard ratio*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

---

<sup>1</sup> Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2778 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2043 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 155 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło:

- **1 badanie RCT o akronimie ASCENT** porównujące bezpośrednio sacytuzumab gowitekan (SAC) z terapią standardową (CTH) opisane w 35 publikacjach,
- **2 badania efektywności rzeczywistej** (Hanna 2024 oraz Reinisch 2023) opisane w 3 publikacjach,
- **4 przeglądy systematyczne** (Afzal 2023, Kathpalia 2024, Leung 2023 oraz Shi 2024) opisane w 4 publikacjach (Tabela 3, Rysunekd 1).

Dodatkowo, z uwagi na dostępność do większej liczby badań efektywności rzeczywistej SAC w analizowanym wskazaniu, opublikowanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, zdecydowano o warunkowym włączeniu ich do analizy klinicznej. **Warunkowo zostało włączonych dodatkowo 10 badań efektywności rzeczywistej** opisanych wyłącznie w postaci abstraktów i/lub posterów konferencyjnych: Alaklabi 2024, Arnedos 2023, Auprih 2023, Cabral 2023, Clark 2023, Fountzilias 2024, Hanna 2023a, Kalinsky 2024 Loirat 2023 oraz Walsh 2023 (Tabela 3, Rysunekd 1).

*W ramach odpowiedzi na pismo nr WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego 28 sierpnia 2024 roku przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W toku prac zidentyfikowano i włączono do AKL 7 publikacji, w tym: 4 nowe badania rzeczywistej praktyki klinicznej (De Moura 2024, Singh 2024, Caputo 2024, Schaffler 2024) oraz 1 publikację pełnotekstową Kalinsky 2024 do badania RWD opisanego uprzednio w AKL, dostępnego wcześniej w postaci doniesienia konferencyjnego (Kalinsky 2023). Ponadto do AKL włączono publikację Rugo 2024 obejmującą korektę dotyczącą pracy Rugo 2022, a także 1 przegląd systematyczny Madsen 2024.*



**Tabela 3.**  
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie kliniczne ASCENT</b>		
Azambuja 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[11]
Bardia 2021a	Publikacja pełnotekstowa*	[12]
Bardia 2019a	Odpowiedź na list edytorski Ozaki 2019	[13]
Bardia 2020	Abstrakt konferencyjny	[14]
Bardia 2022	Abstrakt konferencyjny	[15]
Bardia 2024	Publikacja pełnotekstowa	[16]
Carey 2021	Abstrakt konferencyjny	[17]
Carey 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[18]
Carey 2022b	Abstrakt i poster konferencyjny	[19]
Cortes 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[20]
Dieras 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[21]
Diera 2020	Poster konferencyjny	[22]
Estevez 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[23]
Ganguly 2021	List edytorski do autorów publikacji Bardia 2021a	[24]
Hegewisch-Becker 2021a	Abstrakt konferencyjny	[25]
Hegewisch-Becker 2021a	Abstrakt konferencyjny	[26]
Hegewisch-Becker 2022	Abstrakt konferencyjny	[27]
Hurvitz 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[28]
Hurvitz 2024	Publikacja pełnotekstowa	[29]
Kalinsky 2021	Abstrakt konferencyjny	[30]
Loibl 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[31]
Loibl 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[32]
Loibl 2023	Publikacja pełnotekstowa	[33]
O'Shaughnessy 2021a	Abstrakt i poster konferencyjny	[34]
O'Shaughnessy 2021b	Abstrakt i poster konferencyjny	[35]
O'Shaughnessy 2022	Publikacja pełnotekstowa	[36]
Ozaki 2019	List edytorski do autorów badania ASCENT	[37]
Rugo 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[38]
Rugo 2022	Publikacja pełnotekstowa	[39]
Rugo 2024**	Errata	[40]
Weide 2022	Abstrakt konferencyjny	[41]
NCT02574455	Raport z clinicaltrials.gov	[42]
EudraCT 2017-003019-21	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[43]
	Raport EMA dotyczący oceny sacytuzumabu gowitekanu	[44]
	Raport FDA dotyczący oceny sacytuzumabu gowitekanu	[45]

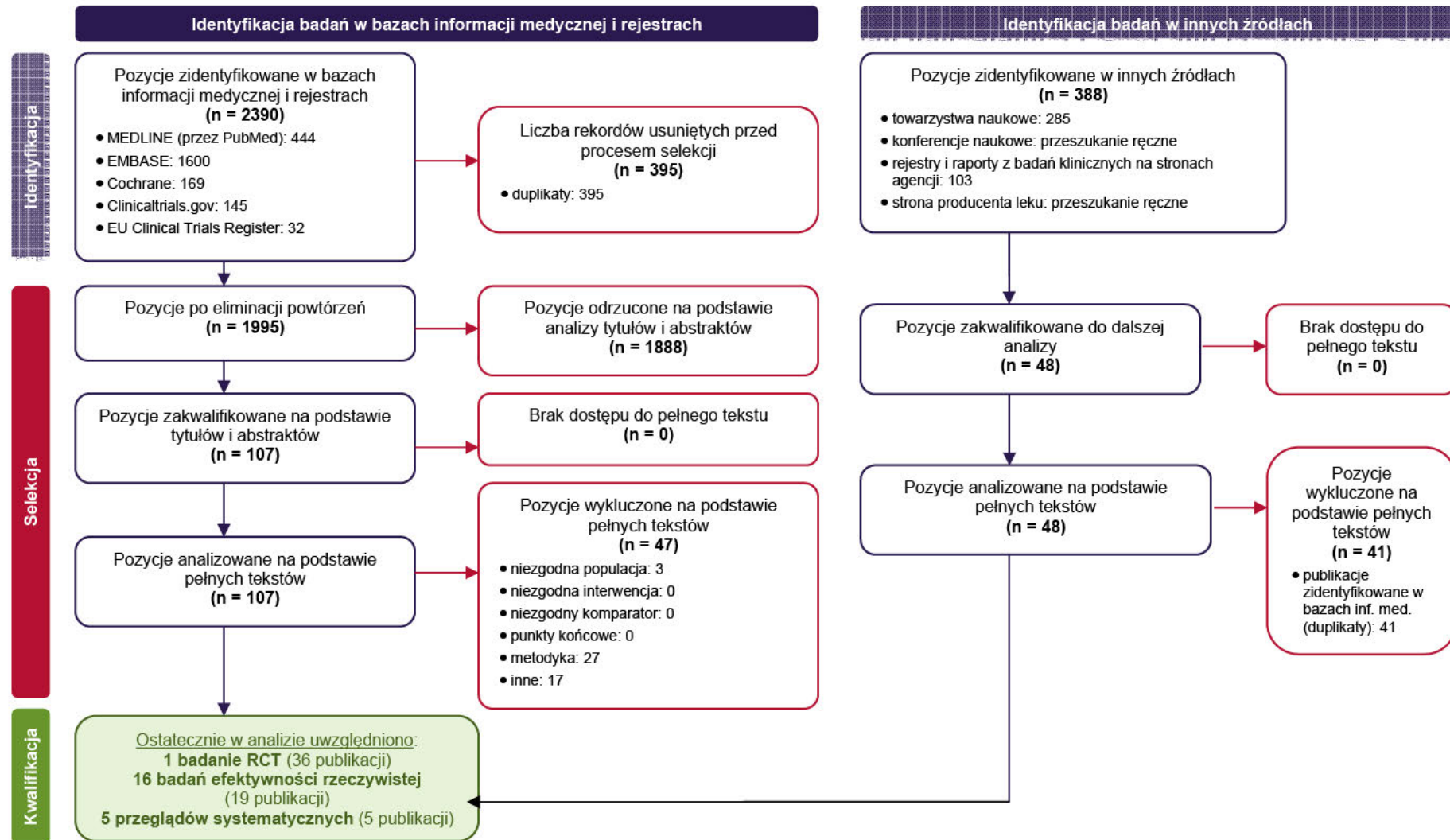


Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Raport NICE dotyczący oceny sacytuzumabu gowitekanu		
<b>Badania efektywności rzeczywistej</b>		
Alaklabi 2024	Abstrakt konferencyjny	[47]
Arnedos 2023	Abstrakt konferencyjny	[48]
Auprih 2023	Abstrakt konferencyjny	[49]
Cabral 2023	Abstrakt konferencyjny	[50]
Caputo 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[51]
Clark 2023	Abstrakt konferencyjny	[52]
De Moura 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[53]
Fountzilias 2024	Abstrakt konferencyjny	[54]
Hanna 2023a	Abstrakt konferencyjny	[55]
Hanna 2024	Hanna Daire 2024	Publikacja pełnotekstowa*
	Hanna 2023b	Abstrakt i poster konferencyjny
Kalinsky 2024	Kalinsky 2023a	Abstrakt i poster konferencyjny
	Kalinsky 2023b	Abstrakt konferencyjny
	Kalinsky 2024**	Publikacja pełnotekstowa
Loirat 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[61]
Reinisch 2023	Publikacja pełnotekstowa	[62]
Schaffler 2024**	Abstrakt konferencyjny	[63]
Singh 2024**	Abstrakt konferencyjny	[64]
Walsh 2023	Abstrakt konferencyjny	[65]
<b>Przeglądy systematyczne</b>		
Afzal 2023	Publikacja pełnotekstowa	[66]
Kathpalia 2024	Publikacja pełnotekstowa	[67]
Leung 2023	Publikacja pełnotekstowa	[68]
Madsen 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[69]
Shi 2024	Publikacja pełnotekstowa	[70]

\*Publikacja główna.

\*\* Publikacja włączona w ramach aktualizacji przeprowadzonej w sierpniu 2024 roku w odpowiedzi na pismo dot. spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA.

Rysunek 1.  
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



## 3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

### 3.2.1. Badanie kliniczne ASCENT

Badanie ASCENT stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SAC z CTH w leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, u których zastosowano wcześniej leczenie systemowe.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na występowanie przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak), liczbę wcześniejszych linii chemioterapii (CTH: 2–3 vs >3) oraz lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata). W badaniu nie przedstawiono dokładnego opisu metody randomizacji, alokacja pacjentów do badanej grupy odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi za pośrednictwem strony internetowej (ang. *interactive web-response system*).

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym TNBC, u których zastosowano co najmniej 2 uprzednie linie standardowej CTH w leczeniu nieoperacyjnej lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Jedna z linii leczenia CTH mogła mieć charakter neoadiuwantowy lub adiuwantowy, jeśli po jej zastosowaniu nastąpiła szybka progresja (tj. występująca w ciągu 12 miesięcy). W ramach uprzedniej CTH konieczne było zastosowanie leków z grupy taksoidów. W badaniu dopuszczano udział pacjentów ze stabilnymi przerzutami<sup>2</sup> do mózgu (maksymalnie 15% pacjentów z przerzutami do mózgu w badaniu – do badania włączono 61 chorych z przerzutami do mózgu, co stanowiło 12% wszystkich pacjentów).

Kryteria włączenia do badania spełniło 529 pacjentów (populacja ITT), których przydzielono do jednej z porównywanych grup:

- 267 do grupy SAC,
- 262 do grupy CTH (Rysunek 2).

SAC był podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg w 1. oraz 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W grupie CTH stosowano 4 różne leki:

- 38 (15%) pacjentów stosowało gemcytabinę (GEM) podawaną dożylnie w dawce 800–1200 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu 28 dniowego cyklu,

<sup>2</sup> Stabilne przerzuty do mózgu definiowane jako: wcześniejsze leczenie radioterapeutycznie, chirurgicznie lub stereotaktycznie; stabilny lub zmniejszający rozmiar; stabilne podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne;  $\geq 2$  tygodnie od odstawienia leków przeciwpadaczkowych; leczenie (jeśli konieczne) stałą lub zmniejszającą dawką kortykosteroidów  $\geq 2$  tygodnie przed randomizacją.

- 33 (13%) pacjentów stosowało kapecytabinę (KAP) przyjmowaną doustnie w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w 1–14 dniu 21-dniowego cyklu leczenia,
- 52 (20%) pacjentów stosowało winorelbinę (WIN) podawaną dożylnie w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo w 1. dniu każdego tygodnia leczenia (brak informacji o cyklu leczenia),
- 139 (53%) pacjentów stosowało erybulinę (ERB) podawaną dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Ameryka Północna) lub 1,23 mg/m<sup>2</sup> (Europa) w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia.

Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez niezależną zaślepioną komisję, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub konieczności przerwania terapii z innego powodu.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 54 i 53 lata. Prawie wszystkimi uczestnikami badania były kobiety, jedynie w grupie SAC leczono 2 mężczyzn. Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (81% i 77% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). U ponad połowy pacjentów potwierdzono brak mutacji genu BRCA1/2 (ang. *BReast CAncer gene*). Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, przy czym u ponad połowy stopień sprawności wynosił 1 (55% vs 59%). Najczęstszą lokalizacją przerzutów było płuco (49% i 44%) oraz wątroba (40% vs 44%). U około 2/3 pacjentów z obu grup stosowano wcześniej 2 lub 3 linie CTH, pozostali pacjenci stosowali ponad 3 uprzednie linie CTH (po 31% w każdej z grup). U 58% pacjentów stosowano wcześniej terapię adiuwantową, a u 47% neoadiuwantową. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni taksoidami, u około 80% pacjentów stosowano wcześniej antracykliny i/lub cyklofosfamid, a u około 65% chorych stosowano uprzednio karboplatynę oraz 65% kapecytabinę.

Badanie ASCENT zostało zakończone, a jego wyniki pochodzą z dwóch okresów obserwacji:

- w dniu odcięcia danych 11 marca 2020 roku, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła dla SAC 10,6 mies., a dla CTH 6,3 mies. (8,4 mies. dla całej populacji) oraz
- w dniu odcięcia danych 25 lutego 2021 roku, gdy mediana okresu obserwacji dla SAC wynosiła 11,2 mies., a dla CTH wynosiła 6,3 mies. (nie podano mediany okresu obserwacji ogółem dla wszystkich pacjentów z populacji ITT).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ASCENT było przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów bez przerzutów do mózgu oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC, ang. *Blinded independent review committee*). Pozostałymi (drugorzędowymi) punktami końcowymi w badaniu były: przeżycie wolne od progresji choroby oceniane w populacji ITT przez BIRC oraz badacza, przeżycie całkowite oceniane w populacji bez przerzutów do mózgu oraz w populacji ITT, odpowiedź na leczenie oceniana w populacji bez przerzutów do mózgu oraz w populacji ITT przez BIRC oraz badacza, a także bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

W badaniu ASCENT przeprowadzono dwie analizy skuteczności:

- pierwotną (ang. *primary analysis*) przeprowadzoną zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia uwzględniającą pacjentów bez przerzutów do mózgu (analiza mITT) oraz

- przeprowadzoną zgodnie z zaplanowanym leczeniem, uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT).

Prezentowane w niniejszej analizie wyniki dotyczą populacji badania ASCENT niezależnie od braku lub obecności przerzutów do mózgu (populacja ITT). Natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (analiza mITT).

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2 Cochrane w badaniu ASCENT oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 4). Pomimo braku zaślepienia w badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania, zatem zgodnie z algorytmem oceny wiarygodności badania wg Cochrane ryzyko błędu w domenie 2. pozostaje niskie. Sponsorem badania była firma Gilead Sciences. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

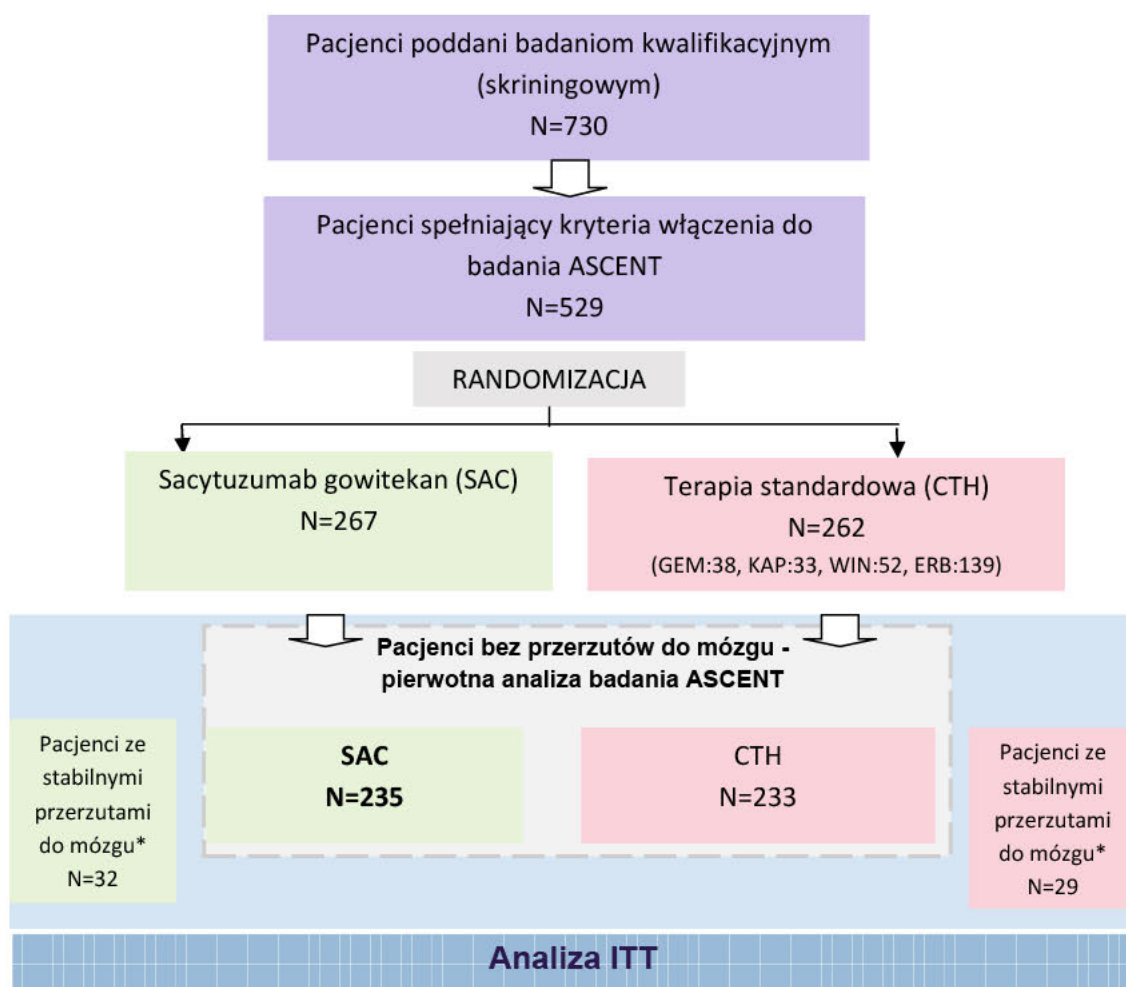
**Tabela 4.**  
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla SAC i CTH wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	ASCENT
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia



Rysunek 2.  
Schemat badania ASCENT



BIRC – niezależna, zaślepiena komisja (ang. *Blinded independent review committee*);  
\*Przerzuty potwierdzone w momencie kwalifikacji lub występujące w wywiadzie.

### 3.2.2. Badania efektywności rzeczywistej

W 16 zidentyfikowanych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych SAC otrzymało ponad 1 tys. chorych z uprzednio leczonym przerzutowym TNBC. Liczba pacjentów w poszczególnych badaniach wahała się między 10 a 230. Mediana wieku pacjentów w badaniach wynosiła  $\geq 50$  lat.

Mediana liczby poprzednich linii leczenia systemowego w 8 badaniach wynosiła 2 (zakres od 0 do 11), w 3 badaniach wynosiła 3 (zakres: 1–7). W jednym badaniu (Singh 2024) autorzy podali średnią liczbę poprzednich linii leczenia systemowego, która wyniosła 5,6, natomiast w pozostałych publikacjach nie podano ww. informacji. W 2 badaniach (Alaklabi 2024 oraz Auprih 2023) większość pacjentów (około 60%) otrzymała uprzednio  $>3$  linie CTH, a w pozostałych badaniach większość chorych (70–90%) stosowała uprzednio  $\geq 2$  linie CTH. Spośród terapii stosowanych przed rozpoczęciem leczenia SAC, najczęściej wymieniano: inhibitory punktów kontrolnych (anty-PD-1/PD-L1), antracykliny, taksany oraz pochodne platyny.

Autorzy 3 badań obserwacyjnych przedstawili medianę okresu leczenia SAC. W dwóch badaniach (Loirat 2023 i De Moura 2024) mediana wynosiła 3,4 mies., a w badaniu Kalinsky 2024 – 3,8 mies. Dodatkowo w publikacji Schaffler 2024 przedstawiono średnią długość leczenia SAC, wynoszącą 4,2 miesiąca. Również w trzech badaniach (Reinisch 2023, Caputo 2024, De Moura 2024) przedstawiono informację o dawkowaniu SAC, które było zgodne z ChPL. W publikacji pełnotekstowej Kalinsky 2024 autorzy podali informację o medianie dawki SAC wynoszącej 10 mg/kg dla 170 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące podanej dawki leku oraz masy ciała na początku badania.

Mediana okresu obserwacji wahała się od 5 mies. w przypadku badania Auprih 2023 do 23 mies. w przypadku badania Fountzilias 2024. Połowę spośród badań przeprowadzono w wielu ośrodkach, pozostała połowa była badaniami jednoośrodkowymi. W badaniach obserwacyjnych oceniano zarówno skuteczność terapii SAC (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie), jak i bezpieczeństwo terapii.

Żadne ze zidentyfikowanych badań nie uzyskało maksymalnej, 8-punktowej oceny wiarygodności w skali NICE. Najwyższą ocenę, 6 punktów, uzyskały badania Kalinsky 2024 oraz De Moura 2024. Badania Clark 2023, Fountzilias 2024 oraz Caputo 2024 oceniono na 5 punktów, badania Cabral 2023, Schaffler 2024, Singh 2024 oraz Walsh 2023 na 3 punkty, natomiast pozostałe badania oceniono na 4 punkty w skali NICE. Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji badań był retrospektywny charakter badań oraz brak konsekwentnego włączania pacjentów.

Powyżej opisane badania obserwacyjne wskazują na powszechne już stosowanie SAC w praktyce klinicznej u pacjentów z TNBC. Należy wskazać, że odniesienie wyników zidentyfikowanych badań obserwacyjnych do wyników badania klinicznego należy traktować z ostrożnością, co wynika z pewnych różnic w okresie obserwacji, liczebności populacji i stanie sprawności pacjentów. W badaniu klinicznym ASCENT mediana okresu obserwacji dla grupy SAC wynosiła 11,2 mies., natomiast w badaniach obserwacyjnych mediany okresu obserwacji były bardzo zróżnicowane (od 5 do 23 mies.). W 6 spośród 16 badań obserwacyjnych liczebność populacji wynosiła poniżej 50 pacjentów. W czterech badaniach obserwacyjnych, w których podano informację stanie sprawności od 4% do 17% pacjentów oceniono na  $\geq 2$  wg ECOG, podczas gdy w badaniu ASCENT 100% populacji stanowili pacjenci w stanie sprawności 0–1 wg ECOG.

## 4. Wyniki analizy klinicznej

### 4.1. Progresa choroby

Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie, około 60-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i w ocenie badacza. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie SAC była niemal 3-krotnie dłuższa niż w ramieniu CTH (Tabela 5, Wykres 1, Wykres 2). W 12. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji było prawie 3-krotnie wyższe u pacjentów leczonych SAC niż u chorych leczonych CTH (16% vs 6%, Tabela 6).

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji chorych bez przerzutów do mózgu są spójne z tymi dla populacji ITT (Aneks D.1.1).

**Tabela 5.**  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT

Mediana okresu obserwacji (SAC / CTH)	SAC		CTH		SAC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
<b>11,2 / 6,3 mies.<sup>b,c</sup></b>	267	4,8 mies. [4,1; 5,8]	262	1,7 mies. [1,5; 2,5]	<b>0,41 [0,33; 0,52]</b>	<0,0001 <sup>d</sup>
<b>10,6 / 6,3 mies.</b>	267	4,8 mies. [4,1; 5,8]	262	1,7 mies. [1,5; 2,5]	<b>0,43 [0,35; 0,54]</b>	<0,001/<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Ocena badacza<sup>d</sup></b>						
<b>11,2 / 6,3 mies.<sup>b</sup></b>	267	bd	262	bd	<b>0,38 [0,31; 0,47]</b>	<0,0001
<b>10,6 / 6,3 mies.</b>	267	bd	262	bd	<b>0,38 [0,31; 0,48]</b>	<0,0001

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość p<0,0001 podawana w raporcie EMA.

b) Cut off: 25 lutego 2021 roku (pozostałe dane pochodzą z cut off: 11 marca 2020 roku).

c) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024.

d) Dane pochodzą z raportu EMA.

**Tabela 6.**  
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT

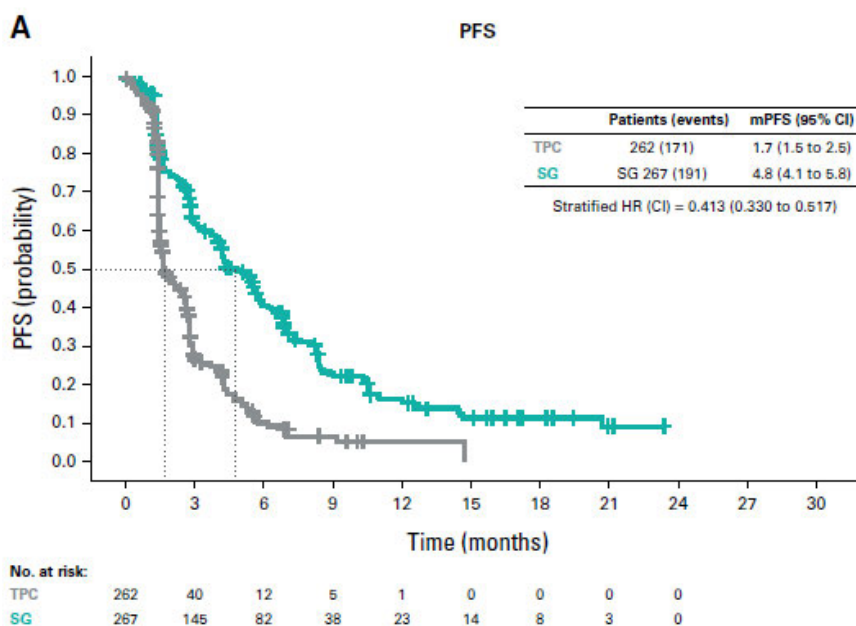
Czas od randomizacji	SAC		CTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
<b>3 mies.</b>	267	61,9% [55,5; 67,6]	262	27,1% [20,9; 33,8]
<b>6 mies.</b>	267	40,6% [34,2; 46,9]	262	10,7% [6,4; 16,3]
<b>9 mies.</b>	267	22,8% [17,2; 28,9]	262	7,2% [3,6; 12,4]
<b>12 mies.</b>	267	16,2% [11,2; 22,0]	262	6,0 [2,7; 11,2]



Dane pochodzą z raportu EMA. *Cut off*: 11 marca 2020 roku

### Wykres 1.

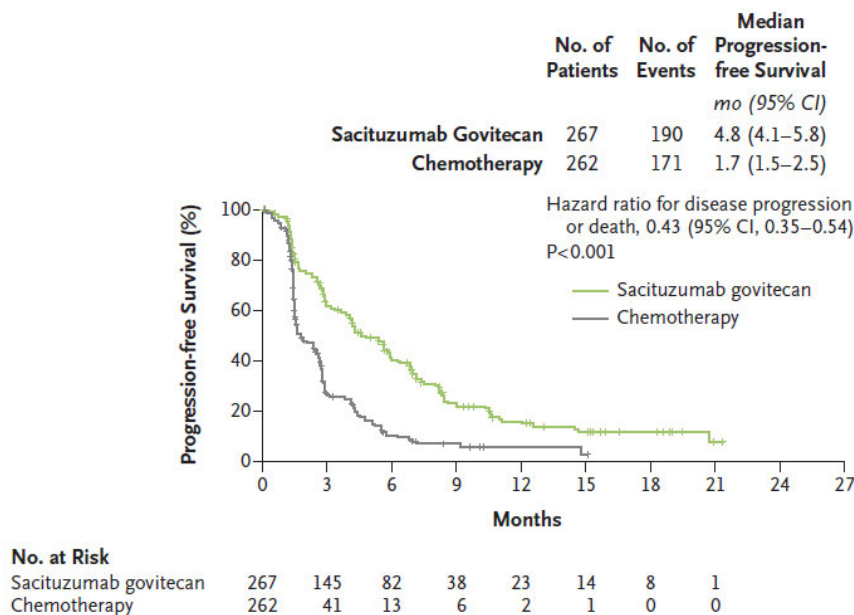
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – dłuższy okres obserwacji (*cut-off* 25 lutego 2021 roku)



Źródło: Bardia 2024 [16].

### Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – krótszy okres obserwacji (*cut-off* 11 marca 2020 roku)



## 4.2. Przeżycie całkowite

Stosowanie terapii SAC w porównaniu z CTH przyczyniało się do istotnego statystycznie, niespełna 2-krotnego, wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 7, Wykres 3, Wykres 4). W 9.

miesiącu od momentu randomizacji estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu w grupie SAC był ponad 2-krotnie wyższy niż w ramieniu CTH (29% vs 13%; Tabela 8).

**Tabela 7.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT

Mediana okresu obserwacji (SAC / CTH)	SAC		CTH		SAC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
11,2 / 6,3 mies <sup>a,b</sup>	267	11,8 mies. [10,5; 13,8]	262	6,9 mies. [5,9; 7,7]	<b>0,51 [0,42; 0,63<sup>c</sup>]</b>	<0,0001 <sup>d</sup>
10,6 / 6,3 mies.	267	11,8 mies. [10,5; 13,8]	262	6,9 mies. [5,9; 7,7]	<b>0,51 [0,41; 0,62]</b>	<0,0001 <sup>d</sup>

a) Cut off: 25 lutego 2021 roku (pozostałe dane pochodzą z cut off: 11 marca 2020 roku).

b) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024.

c) Dokładna wartość przed zaokrągleniem do dwóch miejsc po przecinku podana przez autorów badania wynosiła 0,625.

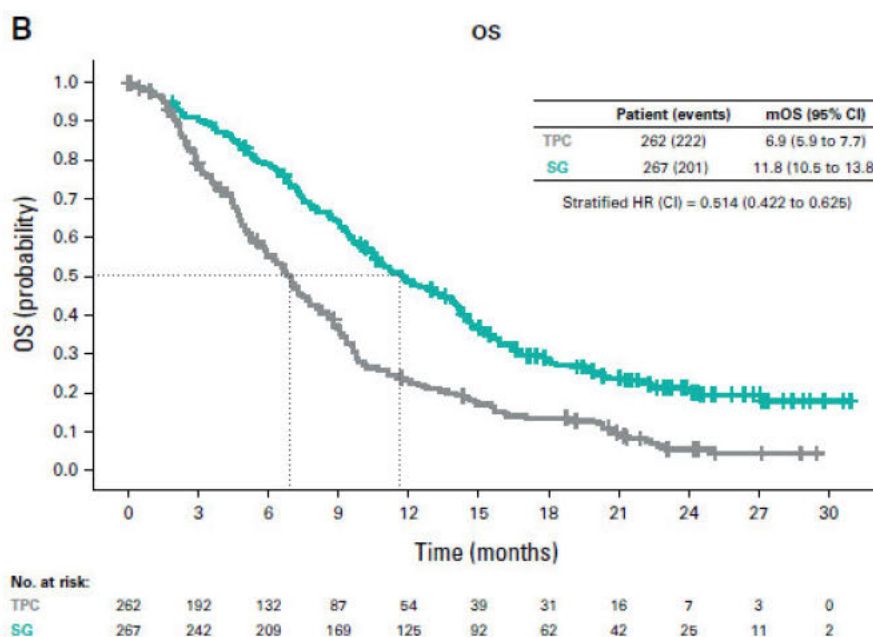
d) Dane pochodzą z raportu EMA.

**Tabela 8.**  
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC populacji ITT

Czas od randomizacji	SAC		CTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
3 mies.	267	79,3% [73,9; 83,7]	262	55,4% [48,9; 61,4]
6 mies.	267	48,8% [42,5; 54,8]	262	23,0% [17,8; 28,5]
9 mies.	267	28,6% [22,6; 34,8]	262	12,9% [8,7; 18,0]
12 mies.	267	bd	262	6,8% [2,8; 13,1]

Dane pochodzą z raportu EMA. Cut off: 11 marca 2020 roku

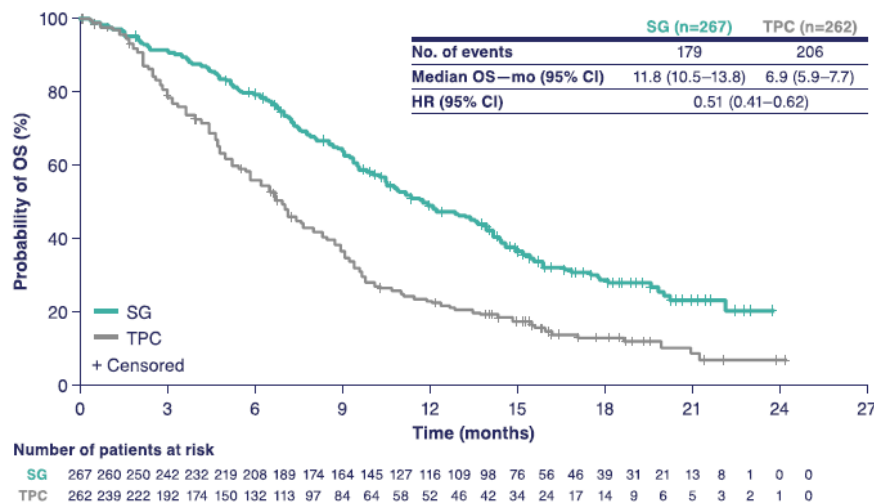
**Wykres 3.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – dłuższy okres obserwacji (cut-off 25 lutego 2021 roku)



Źródło: Bardia 2024 [16]

**Wykres 4.**

**Przeżycie całkowite (OS) dla porównania dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – krótszy okres obserwacji (cut-off 11 marca 2020 roku)**



### 4.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie. Szansa uzyskania ORR w ocenie niezależnej komisji była ponad 10-krotnie wyższa w grupie SAC w porównaniu z CTH (OR = 10,99 [5,66; 21,36]).

W ocenie niezależnej komisji stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się także z istotnym statystycznie zwiększeniem szansy uzyskania odpowiedzi całkowitej i częściowej, a także szansy uzyskania kontroli choroby (wskaźnik korzyści klinicznej). Znamienne statystycznie różnicę na korzyść SAC potwierdzono również w ocenie badacza w odniesieniu do ORR oraz wskaźnika korzyści klinicznej (Tabela 9).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była jednakowa w grupie SAC i CTH (1,5 mies. vs 1,5 mies.; Tabela 10), jednak w grupie SAC odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu kontrolnym CTH (Tabela 11).

Tabela 9.  
Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT

Mediana okresu obserwacji (SAC / CTH)	Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	NNT [95% CI]
<b>Ocena niezależnej komisji</b>					
11,2 / 6,3 mies. <sup>b,c</sup>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR+PR)	83/267 (31%)	11/262 (4%)	7,40 [4,04; 13,56]	4 [4; 5]
10,6 / 6,3 mies.		83/267 (31%)	11/262 (4%)	7,40 [4,04; 13,56] OR = 10,99 [5,66; 21,36] <sup>a</sup>	4 [4; 5]
11,2 / 6,3 mies. <sup>b,c</sup>	Całkowita odpowiedź (CR)	10/267 (4%)	2/262 (1%)	4,91 [1,09; 22,18]	34 [19; 212]
10,6 / 6,3 mies.		10/267 (4%)	2/262 (1%)	4,91 [1,09; 22,18]	34 [19; 212]
11,2 / 6,3 mies. <sup>b,c</sup>	Częściowa odpowiedź (PR)	73/267 (27%)	9/262 (3%)	7,96 [4,07; 15,57]	5 [4; 6]
10,6 / 6,3 mies.		73/267 (27%)	9/262 (3%)	7,96 [4,07; 15,57]	5 [4; 6]
10,6 / 6,3 mies.	Stabilna choroba (SDi)	96/267 (36%)	71/262 (27%)	1,33 [1,03; 1,71]	12 [6; 103]
10,6 / 6,3 mies.	Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.	25/267 (9%)	10/262 (4%)	2,45 [1,20; 5,01]	19 [11; 74]
11,2 / 6,3 mies. <sup>b,c</sup>	Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>e</sup>	108/267 (40%)	21/262 (8%)	5,05 [3,27; 7,80] OR = 8,07 [bd; bd] <sup>a</sup>	4 [3; 4]
10,6 / 6,3 mies.		108/267 (40%)	21/262 (8%)	5,05 [3,27; 7,80] OR = 8,07 [bd; bd] <sup>a</sup>	4 [3; 4]
10,6 / 6,3 mies.	Progresja choroby (PD)	65/267 (24%)	100/262 (38%)	0,64 [0,49; 0,83]	8 [5; 17]
10,6 / 6,3 mies.	Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi	23/267 (9%)	80/262 (31%)	x	x
<b>Ocena badacza<sup>d</sup></b>					
11,2 / 6,3 mies. <sup>b</sup>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	82/267 (31%)	16/262 (6%)	5,03 [3,03; 8,36]	5 [4; 6]
10,6 / 6,3 mies.		83/267 (31%)	16/262 (6%)	5,09 [3,07; 8,45] OR = 7,16 [4,04; 12,7] <sup>a</sup>	4 [4; 6]
10,6 / 6,3 mies.	Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>e</sup>	115/267 (43%)	26/262 (10%)	4,34 [2,94; 6,41] OR = 7,08 [bd; bd] <sup>a</sup>	5 [3,4]

a) Wartość OR podana przez autorów badania.

b) Cut off: 25 lutego 2021 roku (pozostałe dane pochodzą z cut off: 11 marca 2020 roku).

c) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024.

d) Dane pochodzą z raportu EMA.

e) Definiowany jako CR + PR + SDi przez ≥ 6 mies.

Tabela 10.  
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT

Mediana okresu obserwacji (SAC / CTH)	SAC		CTH		SAC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
11,2 / 6,3 mies. <sup>a</sup>	50	1,5 mies. [0,7; 10,6]	5	1,5 mies. [1,3; 4,2]	bd	bd
10,6 / 6,3 mies. <sup>b</sup>	50	1,5 mies. [0,7; 10,6]	5	1,5 mies. [1,3; 4,2]	bd	bd

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Cut off: 25 lutego 2021 roku.

b) Cut off: 11 marca 2020 roku.

Tabela 11.  
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT

Mediana okresu obserwacji	SAC		CTH		SAC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
11,2 / 6,3 mies. <sup>a,b</sup>	83	6,3 mies. [5,5; 7,9]	11	3,6 mies. [2,8; NE]	bd	bd
10,6 / 6,3 mies.	50	6,3 mies. [5,5; 9,0]	5	3,6 mies. [2,8; NE]	bd	bd
<b>Ocena badacza<sup>c</sup></b>						
10,6 / 6,3 mies.	61	6,9 mies. [5,5; 8,0]	13	2,9 mies. [2,8; 4,2]	bd	bd

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – nie osiągnięto (ang. *not estimated*)

a) *Cut off*: 25 lutego 2021 roku (pozostałe dane pochodzą z *cut off*: 11 marca 2020 roku).

b) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024.

c) Dane pochodzą z raportu EMA.

## 4.4. Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny było istotnie statystycznie niższe w grupie SAC niż w grupie pacjentów leczonych CTH. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAC i CTH odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych (Tabela 12).

Tabela 12.  
Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Przyczyna zaprzestania terapii	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Ogółem</b>	241/258 (93%)	224/224 (100%)	<b>0,93 [0,90; 0,97]</b>	<b>NNT = 16 [11; 29]</b>
<b>Progresja choroby</b>	222/258 (86%)	184/224 (82%)	1,05 [0,97; 1,13]	0,04 [-0,03; 0,10]
<b>AE</b>	10/258 (4%)	9/224 (4%)	0,96 [0,40; 2,33]	-0,001 [-0,04; 0,03]
<b>Zgon</b>	1/224 (<1%)	4/224 (2%)	0,22 [0,02; 1,93]	-0,01 [-0,03; 0,005]

Mediana okresu obserwacji: SAC 10,6 mies., CTH 6,3 mies.

Dane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT).

## 4.5. Zdarzenia niepożądane

W analizie bezpieczeństwa dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (punkt odcięcia danych: 25 lutego 2021 roku, gdy mediana okresu obserwacji dla SAC wynosiła 11,2 mies., a dla CTH wynosiła 6,3 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SAC a CTH pod względem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ .stopnia, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek leku lub zgonu. Leczenie SAC w porównaniu z CTH wiązało się jedynie z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. W krótszym okresie obserwacji (punkt odcięcia danych: 11 marca 20202 roku) grupie SAC istotnie statystycznie wyższe



było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (w tym 3. stopnia) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (Tabela 13).

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie SAC w porównaniu z grupą CTH znamienne statystycznie niższe było ryzyko występowania trombocytopenii, natomiast częściej raportowano neutropenię (w tym  $\geq 3$ . stopnia) niedokrwistość, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunka, w tym  $\geq 3$ . stopnia, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha) oraz inne zdarzenia niepożądane, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenie, hypomagnezemię, ból stawów, bezsenność, łysienie, wysypkę (Tabela 14, Tabela 15).

Warto podkreślić, że mediana czasu ekspozycji na leczenie SAC była dłuższy niż na terapię otrzymywaną w grupie kontrolnej (4,4 vs 1,3 mies.), co mogło mieć wpływ na odsetek pacjentów raportujących zdarzenia niepożądane. Według autorów badania wszystkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych SAC były łatwe do kontrolowania (poprzez stosowanie modyfikacji dawek leku lub odpowiednie kointerwencje), a żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie zakończyło się zgonem pacjenta.

Tabela 13.  
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Mediana okresu obserwacji: bd, cut-off 25 lutego 2021 roku<sup>b</sup></b>				
TEAE ogółem	257/258 (99,7%)	219/224 (98%)	1,02 [0,997; 1,04]	0,02 [-0,002; 0,04]
TEAE $\geq 3$ .stopnia	188/258 (73%)	145/224 (65%)	1,13 [0,996; 1,27]	0,08 [-0,001; 0,16]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	12/258 (5%)	12/224 (5%)	0,87 [0,40; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,03]
TEAE prowadzące do przerwania terapii	162/258 (63%)	87/224 (39%)	<b>1,62 [1,34; 1,95]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku	57/258 (22%)	59/224 (26%)	0,84 [0,61; 1,15]	-0,04 [-0,12; 0,03]
TEAE prowadzące do zgonu	1/258 (<1%) <sup>c</sup>	3/224 (1%)	0,29 [0,03; 2,76]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Mediana okresu obserwacji: bd mies., cut-off 11 marca 2020 roku</b>				
TEAE ogółem <sup>a</sup>	257/258 (99,7%)	219/224 (98%)	1,02 [0,997; 1,04]	0,02 [-0,002; 0,04]
TEAE $\geq 3$ .stopnia	188/258 (73%)	145/224 (65%)	1,13 [0,996; 1,27]	0,08 [-0,001; 0,16]
TRAE ogółem	252/258 (98%)	192/224 (86%)	<b>1,14 [1,08; 1,21]</b>	<b>NNH = 8 [5; 14]</b>
TRAE 3. stopnia	117/258 (45%)	71/224 (32%)	<b>1,43 [1,13; 1,81]</b>	<b>NNH = 7 [4; 19]</b>
TRAE 4.	48/258 (19%)	33/224 (15%)	1,26 [0,84; 1,89]	0,04 [-0,03; 0,11]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii/wycofania z badania <sup>a</sup>	12/258 (5%)	12/224 (5%)	0,87 [0,40; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,03]
TEAE prowadzące do przerwania terapii <sup>a</sup>	162/258 (63%)	87/224 (39%)	<b>1,62 [1,34; 1,95]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku <sup>a</sup>	57/258 (22%)	59/224 (26%)	0,84 [0,61; 1,15]	-0,04 [-0,12; 0,03]
SAE ogółem <sup>a</sup>	69/258 (27%)	64/224 (29%)	0,94 [0,70; 1,25]	-0,02 [-0,10; 0,06]
SAE uznane za związane z leczeniem	39/258 (15%)	19/224 (8%)	<b>1,78 [1,06; 2,99]</b>	<b>NNH = 15 [8; 106]</b>
Zgon uznany za związany z leczeniem <sup>a</sup>	0	0	x	x

TEAE - zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024, mediana okresu obserwacji dla SAC wynosiła 11,2 mies., a dla CTH wynosiła 6,3 mies..

c) Zdarzenie uznane za niezwiązane z leczeniem.

Tabela 14.

TRAE  $\geq 3$ . stopnia dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – dłuższy okres obserwacji (*cut-off* 25 lutego 2021 roku)

Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Biegunka	28/258 (11%)	1/224 (<1%)	<b>24,31 [3,33; 177,24]</b>	<b>NNH = 9 [6; 15]</b>
Neutropenia	134/258 (52%)	74/224 (33%)	<b>1,57 [1,26; 1,96]</b>	<b>NNH = 5 [3; 9]</b>
Niedokrwistość	21/258 (8%)	11/224 (5%)	1,81 [0,89; 3,67]	0,04 [-0,01; 0,08]
Gorączka neutropeniczna	15/258 (6%)	4/224 (2%)	<b>3,26 [1,10; 9,67]</b>	<b>NNH = 24 [13; 145]</b>
Śródmiąższowa choroba płuc	1/258 (<1%)	0/224 (0%)	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zgon <sup>a</sup>	0/258 (0%)	1/224 (<1%)	0,29 [0,01; 7,07]	-0,004 [-0,02; 0,01]

Dane pochodzą z publikacji Bardia 2022 (*cut-off* 25 lutego 2021 roku, mediana okresu obserwacji dla SAC wynosiła 11,2 mies., a dla CTH wynosiła 6,3 mies.).

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

a) Zgon z powodu sepsy neutropenicznej.

Tabela 15.  
TEAE ogółem raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów oraz  $\geq 3$ . stopnia raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – dłuższy okres obserwacji (*cut-off* 25 lutego 2021 roku)

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				$\geq 3$ . stopnia			
	SAC	CTH	SAC vs CTH		SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>								
<b>Neutropenia<sup>a</sup></b>	165/258 (64%)	98/224 (44%)	<b>1,46 [1,23; 1,74]</b>	<b>NNH = 4 [3; 8]</b>	135/258 (52%)	76/224 (34%)	<b>1,54 [1,24; 1,92]</b>	<b>NNH = 5 [3; 10]</b>
<b>Niedokrwistość<sup>b</sup></b>	103/258 (40%)	62/224 (28%)	<b>1,44 [1,11; 1,87]</b>	<b>NNH = 8 [4; 25]</b>	24/258 (9%)	13/224 (6%)	1,60 [0,84; 3,07]	0,03 [-0,01; 0,08]
<b>Leukopenia<sup>c</sup></b>	43/258 (17%)	27/224 (12%)	1,38 [0,88; 2,16]	0,05 [-0,2; 0,11]	27/258 (11%)	13/224 (6%)	1,80 [0,95; 3,41]	0,05 [-0,002; 0,09]
<b>Limfopenia<sup>d</sup></b>	26/258 (10%)	13/224 (6%)	1,74 [0,91; 3,30]	0,04 [-0,01; 0,09]	5/258 (2%)	5/224 (2%)	0,87 [0,25; 2,96]	-0,003 [-0,03; 0,02]
<b>Trombocytopenia<sup>e</sup></b>	17/258 (7%)	28/224 (13%)	<b>0,53 [0,30; 0,94]</b>	<b>NNT = 17 [9; 160]</b>	4/258 (2%)	5/224 (2%)	0,69 [0,19; 2,56]	-0,01 [-0,03; 0,02]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	15/258 (6%)	6/224 (3%)	2,17 [0,86; 5,50]	0,03 [0,004; 0,07]	15/258 (6%)	6/224 (3%)	2,17 [0,86; 5,50]	0,03 [-0,004; 0,07]
<b>Zdarzenia hepatologiczne</b>								
<b>Zwiększenie stężenia AST</b>	30/258 (12%)	27/224 (12%)	0,96 [0,59; 1,57]	-0,004 [-0,06; 0,05]	7/258 (3%)	6/224 (3%)	1,01 [0,35; 2,97]	0,0003 [-0,03; 0,03]
<b>Zwiększenie stężenia ALT</b>	28/258 (11%)	22/224 (10%)	1,11 [0,65; 1,88]	0,01 [-0,04; 0,06]	3/258 (1%)	3/224 (1%)	0,87 [0,18; 4,26]	-0,002 [-0,02; 0,02]
<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
<b>Biegunka</b>	168/258 (65%)	38/224 (17%)	<b>3,84 [2,83; 5,20]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>	30/258 (12%)	2/224 (1%)	<b>13,02 [3,15; 53,89]</b>	<b>NNH = 9 [6; 15]</b>
<b>Nudności</b>	161/258 (62%)	68/224 (30%)	<b>2,06 [1,65; 2,56]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	8/258 (3%)	1/224 (<1%)	6,95 [0,88; 55,11]	<b>NNH = 37 [20; 273]</b>
<b>Wymioty</b>	87/258 (34%)	36/224 (16%)	<b>2,10 [1,49; 2,96]</b>	<b>NNH = 5 [3; 9]</b>	5/258 (2%)	3/224 (1%)	1,45 [0,35; 5,99]	0,01 [-0,02; 0,03]
<b>Zaparcia</b>	96/258 (37%)	52/224 (23%)	<b>1,60 [1,20; 2,13]</b>	<b>NNH = 7 [4; 16]</b>	1/258 (<1%)	0/224 (0%)	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Ból brzucha</b>	54/258 (21%)	18/224 (8%)	<b>2,60 [1,58; 4,31]</b>	<b>NNH = 7 [5; 14]</b>	7/258 (3%)	3/224 (1%)	2,03 [0,53; 7,74]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	27/258 (11%)	14/224 (6%)	1,67 [0,90; 3,11]	0,04 [-0,01; 0,09]	2/258 (1%)	0/224 (0%)	4,34 [0,21; 90,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zakażenia</b>								
<b>Zakażenia układu moczowego</b>	35/258 (14%)	18/224 (8%)	1,69 [0,98; 2,90]	<b>NNH = 18 [9; 2444]</b>	1/258 (<1%)	1/224 (<1%)	0,87 [0,05; 13,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]



Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				≥3. stopnia			
	SAC	CTH	SAC vs CTH		SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b>	32/258 (12%)	7/224 (3%)	<b>3,97 [1,79; 8,82]</b>	<b>NNH = 10 [7; 21]</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	0,87 [0,02; 43,60]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Pozostałe zdarzenia</b>								
<b>Zmęczenie</b>	133/258 (52%)	89/224 (40%)	<b>1,30 [1,06; 1,58]</b>	<b>NNH = 8 [4; 33]</b>	11/258 (4%)	19/224 (9%)	0,50 [0,24; 1,03]	-0,04 [-0,09; 0,002]
<b>Gorączka</b>	39/258 (15%)	32/224 (14%)	1,06 [0,69; 1,63]	0,01 [-0,06; 0,07]	1/258 (<1%)	5/224 (2%)	0,17 [0,02; 1,48]	-0,02 [-0,04; 0,002]
<b>Astenia</b>	40/258 (16%)	29/224 (13%)	1,20 [0,77; 1,87]	0,03 [-0,04; 0,09]	4/258 (2%)	3/224 (1%)	1,16 [0,26; 5,12]	0,002 [-0,02; 0,02]
<b>Obrzęk obwodowy</b>	25/258 (10%)	23/224 (10%)	0,94 [0,55; 1,61]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0/258 (0%)	2/224 (1%)	0,17 [0,01; 3,60]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	71/258 (28%)	46/224 (21%)	1,34 [0,97; 1,85]	0,07 [-0,01; 0,15]	4/258 (2%)	2/224 (1%)	1,74 [0,32; 9,39]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Hypokaliemia</b>	46/258 (18%)	29/224 (13%)	1,38 [0,90; 2,11]	0,05 [-0,02; 0,11]	7/258 (3%)	1/224 (<1%)	6,08 [0,75; 49,02]	<b>NNH = 44 [22; 994]</b>
<b>Hypomagnezemia</b>	32/258 (12%)	13/224 (6%)	<b>2,14 [1,15; 3,97]</b>	<b>NNH = 15 [8; 64]</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	0,87 [0,02; 43,60]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Ból pleców</b>	45/258 (17%)	31/224 (14%)	1,26 [0,83; 1,92]	0,04 [-0,03; 0,10]	3/258 (1%)	4/224 (2%)	0,65 [0,15; 2,88]	-0,01 [-0,03; 0,02]
<b>Ból stawów</b>	41/258 (16%)	21/224 (9%)	<b>1,70 [1,03; 2,78]</b>	<b>NNH = 15 [8; 154]</b>	2/258 (1%)	0/224 (0%)	4,34 [0,21; 90,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Ból głowy</b>	47/258 (18%)	28/224 (13%)	1,46 [0,95; 2,25]	0,06 [-0,01; 0,12]	2/258 (1%)	1/224 (<1%)	1,74 [0,16; 19,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
<b>Zawroty głowy</b>	27/258 (11%)	16/224 (7%)	1,47 [0,81; 2,65]	0,03 [-0,02; 0,08]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	0,87 [0,02; 43,60]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Bezsenność</b>	30/258 (12%)	11/224 (5%)	<b>2,37 [1,21; 4,61]</b>	<b>NNH = 14 [8; 52]</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	0,87 [0,02; 43,60]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Kaszel</b>	61/258 (24%)	40/224 (18%)	1,32 [0,93; 1,89]	0,06 [-0,01; 0,13]	0/258 (0%)	1/224 (<1%)	0,29 [0,01; 7,07]	-0,004 [-0,02; 0,01]
<b>Duszność</b>	45/258 (17%)	47/224 (21%)	0,83 [0,58; 1,20]	-0,04 [-0,11; 0,04]	10/258 (4%)	12/224 (5%)	0,79 [0,35; 1,79]	-0,01 [-0,05; 0,03]
<b>Kaszel</b>	61/258 (24%)	40/224 (18%)	1,32 [0,93; 1,89]	0,06 [-0,01; 0,13]	0/258 (0%)	1/224 (<1%)	0,29 [0,01; 7,07]	-0,004 [-0,02; 0,01]
<b>Duszność</b>	45/258 (17%)	47/224 (21%)	0,83 [0,58; 1,20]	-0,04 [-0,11; 0,04]	10/258 (4%)	12/224 (5%)	0,79 [0,35; 1,79]	-0,01 [-0,05; 0,03]
<b>Łysienie</b>	121/258 (47%)	36/224 (16%)	<b>2,92 [2,11; 4,04]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	0,87 [0,02; 43,60]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Wysypka</b>	32/258 (12%)	12/224 (5%)	<b>2,32 [1,22; 4,39]</b>	<b>NNH = 14 [8; 48]</b>	1/258 (<1%)	1/224 (<1%)	0,87 [0,05; 13,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]

Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024 (cut-off 25 lutego 2021 roku, mediana okresu obserwacji dla SAC wynosiła 11,2 mies., a dla CTH wynosiła 6,3 mies.).

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TEAE - zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)

- a) Termin obejmuje neutropenię oraz zmniejszoną liczbę neutrofilów.
- b) Termin obejmuje anemię, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
- c) Termin obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby białych krwinek.
- d) Termin obejmuje limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów.
- e) Termin obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszenie liczby trombocytów.

## 4.6. Jakość życia

Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie oraz klinicznie poprawą jakości życia ocenianą przy użyciu kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.

Analiza jakości życia z użyciem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wykazała, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie globalnego stanu zdrowia, a także w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania w rolach. Jednocześnie terapia SAC w porównaniu z CTH w sposób statystycznie istotny przyczyniła się do obniżenia poziomu odczuwanych objawów TNBC, takich jak zmęczenie, ból, duszność, bezsenność. Jedynym objawem, istotnie statystycznie gorzej odczuwanym wśród pacjentów stosujących SAC w porównaniu z CTH była biegunka (Tabela 16).

Ponadto, u pacjentów leczonych SAC w porównaniu do pacjentów z grupy CTH istotnie statystycznie dłuższy był czas do klinicznie istotnego pogorszenia w zakresie funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach, a także w zakresie takich objawów, jak zmęczenie i ból (Tabela 17).

Tabela 16.  
Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Domena	SAC		CTH		SAC vs CTH		Minimalna istotna różnica
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	MD [95%CI]*	p	
Globalny stan zdrowia	236	0,66 [-2,21; 3,53]	183	-3,42 [-6,77; -0,08]	<b>4,08 [0,82; 7,35]</b>	<0,05	4
<b>Funkcjonowanie<sup>a</sup></b>							
Funkcjonowanie fizyczne	236	1,31 [-1,38; 3,99]	183	-4,39 [-7,52; -1,26]	<b>5,69 [2,63; 8,76]</b>	<0,01	5
Funkcjonowanie w rolach	236	-2,24 [-6,13; 1,65]	183	-7,83 [-12,41; -3,25]	<b>5,59 [1,13; 10,05]</b>	<0,05	6
Funkcjonowanie emocjonalne	236	3,34 [0,46; 6,22]	183	-0,55 [-3,94; 2,84]	<b>3,89 [0,56; 7,22]</b>	<0,05	3
Funkcjonowanie poznawcze	236	-1,22 [-4,00; 1,56]	183	-1,98 [-5,21; 1,24]	0,76 [-2,36; ,89]	bd	3
Funkcjonowanie społeczne	236	-1,51 [-5,47; 2,45]	183	-5,41 [-10,04; -0,78]	3,90 [-0,61; 8,40]	bd	5
<b>Objawy<sup>b</sup></b>							
Zmęczenie	236	1,97 [-1,20; 5,13]	183	7,13 [3,40; 10,87]	<b>-5,17 [-8,81; -1,52]</b>	<0,05	-5
Nudności/Wymioty	236	4,30 [1,92; 6,68]	183	2,50 [-0,23; 5,22]	1,81 [-0,83; 4,44]	bd	-3
Ból	236	-8,93; [-12,57; -5,30]	183	-1,89 [-6,18; 2,40]	<b>-7,04 [-11,24; -2,85]</b>	<0,01	-6
Duszność	236	-3,79 [-7,52; -0,06]	183	3,95 [-0,51; 8,40]	<b>-7,74 [-12,13; -3,35]</b>	<0,01	-4
Bezsenna	236	-4,69 [-8,92; -0,46]	183	0,34 [-4,64; 5,32]	<b>-5,03 [-9,89; -0,16]</b>	<0,05	-4
Zmniejszenie apetytu	236	3,52 [-0,47; 7,51]	183	7,00 [2,31; 11,68]	-3,47 [-8,05; 1,11]	bd	-5

Domena	SAC		CTH		SAC vs CTH		Minimalna istotna różnica
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	MD [95%CI]*	p	
Zaparcia	236	2,16 [-1,76; 6,08]	183	2,69 [-1,89; 7,27]	-0,53 [-4,97; 3,91]	bd	-5
Biegunka	236	14,07 [9,94; 18,20]	183	-1,27 [-6,08; 3,54]	<b>15,34 [10,65; 20,03]</b>	<0,05	-3
Problemy finansowe	236	-2,87 [-6,39; 0,65]	183	0,68 [-3,50; 4,86]	-3,55 [-7,69; 0,59]	bd	-3

LSM– średnia najmniejszych kwadratów (, ang. least squares mean). Dane pochodzą z publikacji Loibl 2021. Brak danych o okresie obserwacji.

\*Wartość MD raportowana przez autorów publikacji.

a) Zmiana dodatnia oznacza poprawę.

b) Zmiana ujemna oznacza poprawę.

Tabela 17.

Czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Domena	SAC		CTH		SAC vs CTH	
	N	Mediana czasu do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia	N	Mediana czasu do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia	HR [95%CI]	p
Globalny stan zdrowia	236	14,1 tyg.	183	15,1 tyg.	0,87 [0,70; 1,07]	bd
<b>Funkcjonowanie</b>						
Funkcjonowanie fizyczne	236	22,1 tyg.	183	12,1 tyg.	<b>0,61 [0,49; 0,75]</b>	<0,01
Funkcjonowanie w rolach	236	11,4 tyg.	183	7,1 tyg.	<b>0,70 [0,56; 0,86]</b>	<0,01
<b>Objawy</b>						
Zmęczenie	236	7,7 tyg.	183	6,0 tyg.	<b>0,82 [0,66; 1,00]</b>	<0,05
Ból	236	21,6 tyg.	183	9,9 tyg.	<b>0,60 [0,48; 0,74]</b>	<0,01

Dane pochodzą z publikacji Loibl 2021. Brak danych o okresie obserwacji.

Czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia definiowany jako czas do pogorszenia o  $\geq 10$  punktów.

## 5. Efektywność rzeczywista terapii

### 5.1. Skuteczność terapii

U pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mediana przeżycia wolnego od progresji choroby mieściła się w zakresie od 3,0 do 5,7 miesiąca (Tabela 18, Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10), a mediana przeżycia całkowitego od ok. 9 do 21 miesięcy. W 2 badaniach mediana OS nie została osiągnięta, przy czym dane uzyskano na małych liczebnie próbach (Tabela 20, Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13, Wykres 14, Wykres 15, Wykres 16). W jednym badaniu Reinisch 2023 raportowano ponadto estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w 12 mies., które wynosiło 18% (Tabela 19). Ogólną odpowiedź na leczenie SAC uzyskało od 7% do 33% pacjentów, natomiast kontrolę choroby (raportowaną przy użyciu wskaźnika korzyści klinicznej) uzyskało od 27% do 61% pacjentów (Tabela 22).

W większości badań obserwacyjnych wyniki dotyczące skuteczności były spójne z wynikami badania klinicznego ASCENT, w którym mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych SAC wynosiła 4,8 mies., mediana przeżycia całkowitego wynosiła 11,8 mies., a ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 31% chorych. W kilku badaniach RWD odnotowano wprawdzie nieco niższe wskaźniki efektywności tj. medianę PFS < 4 mies. (Kalinsky 2024, Walsh 2023, De Moura 2024) lub medianę OS < 10 mies. (Arnedos 2023, Hanna 2024 i Loirat 2023, De Moura 2024, Singh 2024), aczkolwiek zaobserwowane różnice mogą być związane zarówno z czynnikami losowymi, jak również gorszym rokowaniem w momencie rozpoczęcia leczenia. Przykładowo, w badaniu Walsh 2023 pomimo dość krótkiej mediany PFS pacjenci uzyskali, najdłuższą ze wszystkich raportowanych w badaniach obserwacyjnych, medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 21 mies. Z kolei, w badaniach Hanna 2024 i Loirat 2023 włączano również pacjentów w stanie sprawności  $\geq 2$  wg ECOG (odpowiednio 13% oraz 17%), podczas gdy w badaniu ASCENT u wszystkich pacjentów stan sprawności wynosił 0 lub 1 wg ECOG. Wobec powyższego zestawienie wyników uzyskanych w ramach badań obserwacyjnych z wynikami badania klinicznego ASCENT należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 18.  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	N	Mediana PFS [95% CI]
Arnedos 2023	10,4 mies. [8,3; 11,2] <sup>b</sup>	127	4,1 mies. [3,7–4,7] <sup>a</sup>
Auprih 2023	4,7 mies. (2,6–6,7)	15	5,5 mies. [bd]
Cabral 2023	8,5 mies. (2,7–13,8)	10	4,5 mies. [2,47; 8,57]
Fountzilias 2024	23,2 mies. (bd)	bd <sup>d</sup>	5,68 mies. [3,61; NR] <sup>a</sup>

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	N	Mediana PFS [95% CI]
Hanna 2024*	bd	126	5,2 mies. [4,5; 6,6]
Kalinsky 2024*	7,2 mies. (bd)	230	3,8 mies. [3,1; 4,3]
Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	103	4,0 mies. [3,4; 5,3]
Reinisch 2023*	12,9 mies. (6,6–19,2)	43	5,0 mies. [bd]
Walsh 2023	bd	126	3,0 mies. (0–13,0) <sup>e</sup>
De Moura 2024*	9,7 (bd)	99	3,9 mies. [3,4; 5,0]
Caputo 2024*	10,6 mies. [10,0; NE] <sup>b</sup>	57	4,9 mies. [3,7; 7,1]
Schaffler 2024	bd	29	4,8 mies. [bd]
Singh 2024	bd	21	5,00 mies. (1,02) <sup>f</sup>

\* publikacje pełnotekstowe; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); NE – nie podlegające ocenie (ang. *not-evaluable*)

a) Niejasne czy podana wartość to 95%CI, w analizie przyjęto takie założenie..

b) Mediana [95%CI].

c) Mediana [IQR].

d) Do badania włączono 51 pacjentów z TNBC i HR+HER2- leczonych SAC; nie podano liczebności wyłącznie dla TNBC.

e) Mediana (zakres).

f) Średnia (błąd standardowy średniej (SEM)).

Tabela 19.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Czas pomiaru	Odsetek pacjentów [95% CI]
Reinisch 2023*	12 mies.	18% [8; 33]

\* publikacja pełnotekstowa

Tabela 20.

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	N	Mediana przeżycia całkowitego [95% CI]
Arnedos 2023	10,4 mies. [8,3; 11,2] <sup>a</sup>	127	9,7 mies. [7,1; 12,2] <sup>d</sup>
Auprih 2023	4,7 mies. (2,6–6,7)	15	NR
Cabral 2023	8,5 mies. (2,7–13,8)	10	10,1 mies. [4,51; 21,08]
Fountzilias 2024	23,2 mies. (bd)	<51 <sup>e</sup>	NR [5,68; NR] <sup>d</sup>
Hanna 2024*	bd	126	8,7 mies. [6,8; NR]
Kalinsky 2024	7,2 mies. (bd)	230	10,0 mies. [8,3; 11,1]
Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	103	9,2 mies. [7,2; NR]
Reinisch 2023*	12,9 mies. (6,6–19,2)	43	13,1 mies. [bd]
Walsh 2023	bd	126	21 mies. (2–50) <sup>e</sup>
De Moura 2024*	9,7 mies. (bd)	99	8,6 mies. [7,1; 11,9]
Caputo 2024*	10,6 mies. [10,0; NE] <sup>a</sup>	57	12,43 mies. [7,97; NR]
Schaffler 2024	bd	29	11,9 mies. [bd]
Singh 2024	bd	21	8,33 mies. (1,62) <sup>f</sup>

\* publikacje pełnotekstowe; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); NE – nie podlegające ocenie (ang. *not-evaluable*)

a) Mediana [95%CI].



b) Mediana [IQR].

c) Do badania włączono 51 pacjentów z TNBC i HR+HER2-; nie podano liczebności wyłącznie dla TNBC. Wynik w tabeli dotyczy chorych z TNBC.

d) Niejasne czy podana wartość to 95%CI, w analizie przyjęto takie założenie.

e) Mediana (zakres).

f) Średnia (błąd standardowy średniej (SEM)).

Tabela 21.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Czas pomiaru	Odsetek pacjentów [95% CI]
Kalinsky 2024*	12 mies.	40% [33; 48]
	24 mies.	23% [15; 32]
Reinisch 2023*	12 mies.	53% [35; 68]

\* publikacja pełnotekstowa

Tabela 22.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	Alaklabi 2024	bd	bd (27%) <sup>c</sup>
	Auprih 2023	4,7 mies. (2,6–6,7)	1/15 (7%) <sup>b</sup>
	Cabral 2023	8,5 mies. (2,7–13,8)	2/10 (20%)
	Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	31/103 (30%)
	De Moura 2024	9,7 mies. (bd)	29/99 (29%)
	Caputo 2024	10,6 mies. [10,0; NE]**	19/57 (33%) <sup>b</sup>
Całkowita odpowiedź (CR)	Auprih 2023	4,7 mies. (2,6–6,7)	0/15 (0%)
	Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	2/103 (2%)
	De Moura 2024	9,7 mies. (bd)	2/99 (2%)
	Caputo 2024	10,6 mies. [10,0; NE]**	0/57 (0%)
Częściowa odpowiedź (PR)	Alaklabi 2024	bd	25/bd (bd) <sup>c</sup>
	Auprih 2023	4,7 mies. (2,6–6,7)	1/15 (7%)
	Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	29/103 (28%)
	De Moura 2024	9,7 mies. (bd)	27/99 (27%)
	Caputo 2024	10,6 mies. [10,0; NE]**	19/57 (33%)
Stabilna choroba (SDi)	Alaklabi 2024	bd	bd (39%) <sup>c</sup>
	Auprih 2023	4,7 mies. (2,6–6,7)	4/15 (27%)
	Cabral 2023	8,5 mies. (2,7–13,8)	2/10 (20%)
	De Moura 2024	9,7 mies. (bd)	23/99 (23%)
	Caputo 2024	10,6 mies. [10,0; NE]**	16/57 (28%)
Progresja choroby (PD)	De Moura 2024	9,7 mies. (bd)	44/99 (44%)
	Caputo 2024	10,6 mies. [10,0; NE]**	22/57 (39%)
Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>a</sup>	Alaklabi 2024	bd	46/94 (49%)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	n/N (%)
	<b>Auprih 2023</b>	4,7 mies. (2,6–6,7)	5/15 (33%)*
	<b>Walsh 2023</b>	bd	76/126 (60%)
	<b>Auprih 2023</b>	4,7 mies. (2,6–6,7)	4/15 (27%)
	<b>Cabral 2023</b>	8,5 mies. (2,7–13,8)	6/10 (60%)
	<b>De Moura 2024</b>	9,7 mies. (bd)	52/99 (53%)*
	<b>Caputo 2024</b>	10,6 mies. [10,0; NE]**	35/57 (61%)*

\*Obliczenia własne.

\*\*Mediana [95% CI]

NE–nie podlegające ocenie (ang. *not-evaluable*).

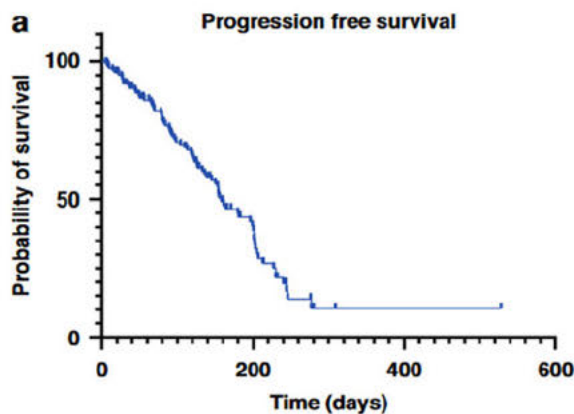
a) Definiowany jako CR + PR + SDi.

b) Obliczenia własne na podstawie danych raportowanych dla CR i PR.

c) Nie podano liczby pacjentów dla których dokonano oceny odpowiedzi na leczenie (N).

#### Wykres 5.

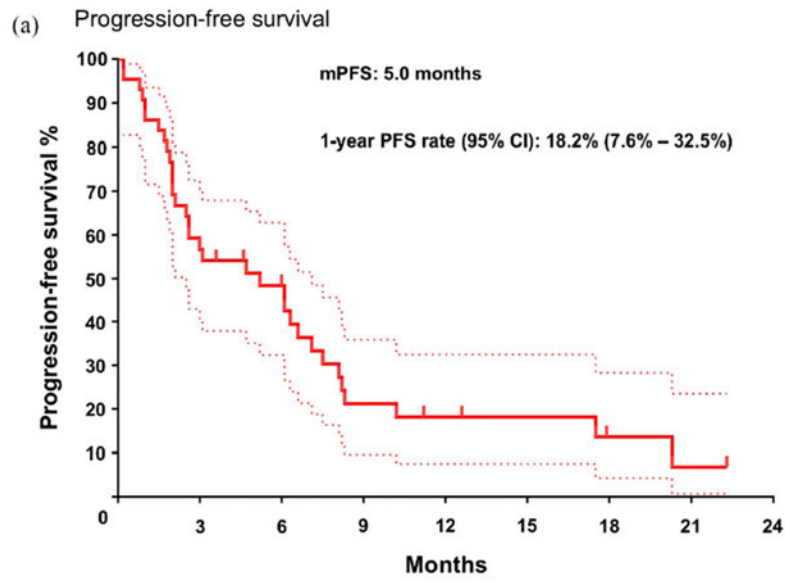
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Hanna 2024)



Źródło grafiki: Hanna 2024 [57]

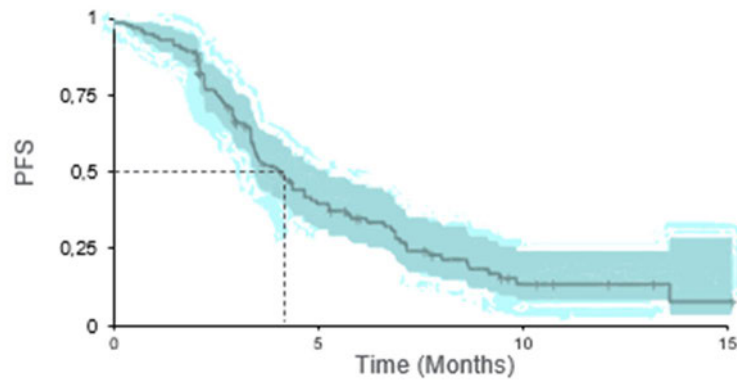


**Wykres 6.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Reinisch 2023)



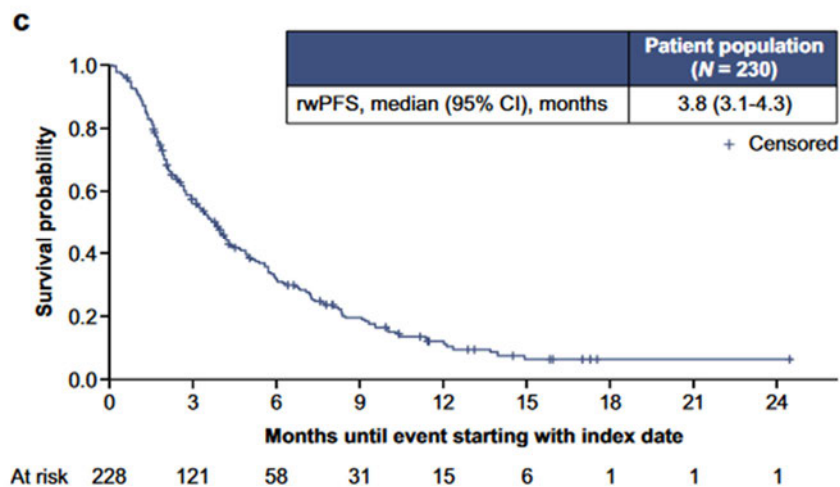
Źródło grafiki: Reinisch 2023 [62]

**Wykres 7.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Loirat 2023)



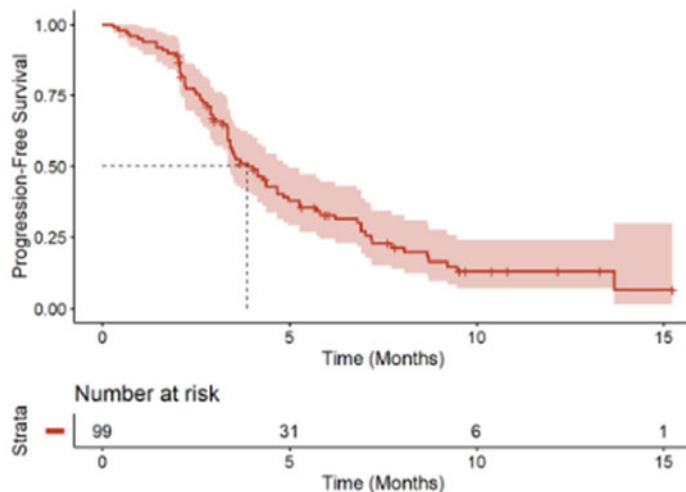
Źródło grafiki: Loirat 2023 [61]

**Wykres 8.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Kalinsky 2024)



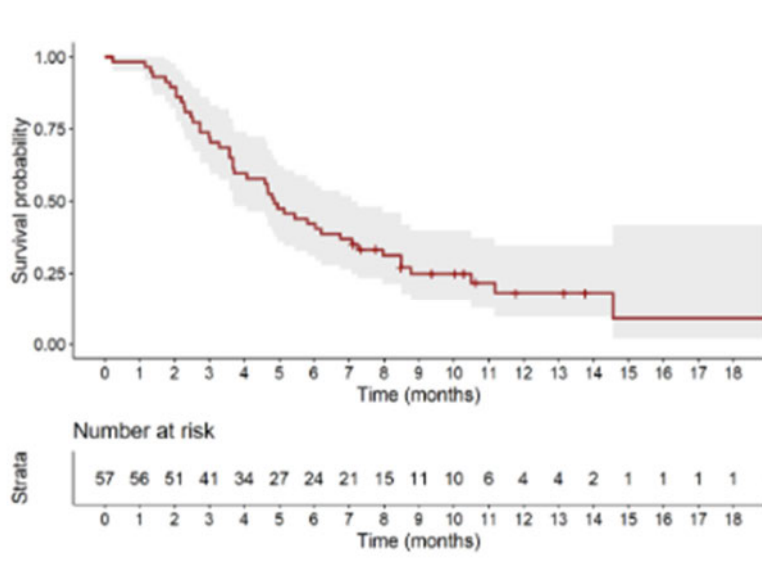
Źródło grafiki: Kalinsky 2024 [60]

**Wykres 9.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (De Moura 2024)



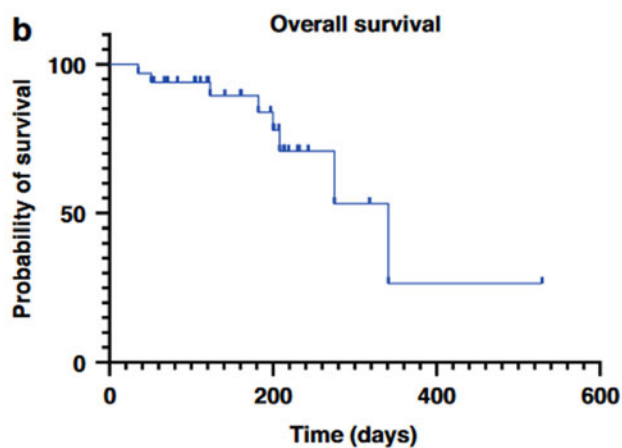
Źródło grafiki: De Moura 2024 [53]

**Wykres 10.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Caputo 2024)



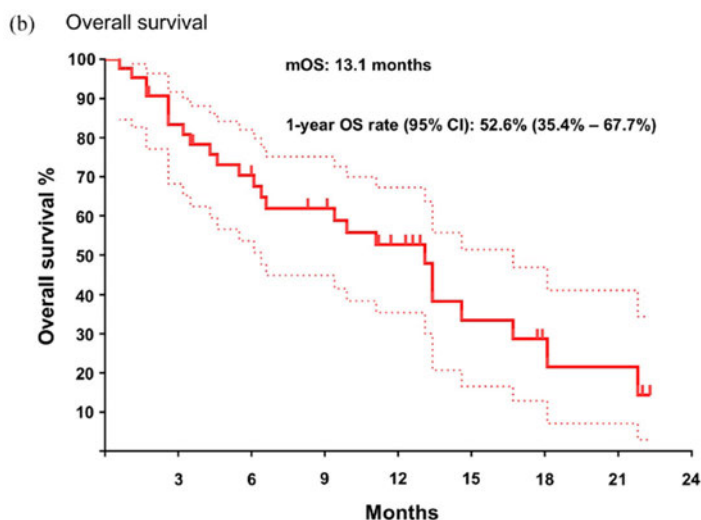
Źródło grafiki: Caputo 2024 [51]

**Wykres 11.**  
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Hanna 2024)



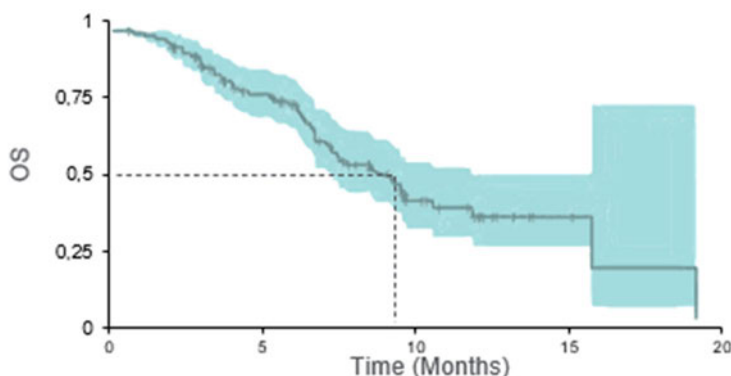
Źródło grafiki: Hanna 2024 [57]

**Wykres 12.**  
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Reinisch 2023)



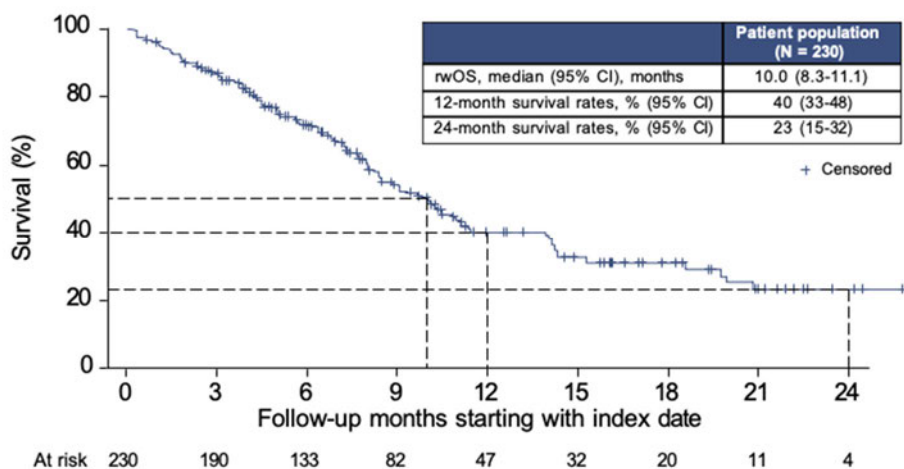
Źródło grafiki: Reinisch 2023 [62]

**Wykres 13.**  
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Loirat 2023)



Źródło grafiki: Loirat 2023 [61]

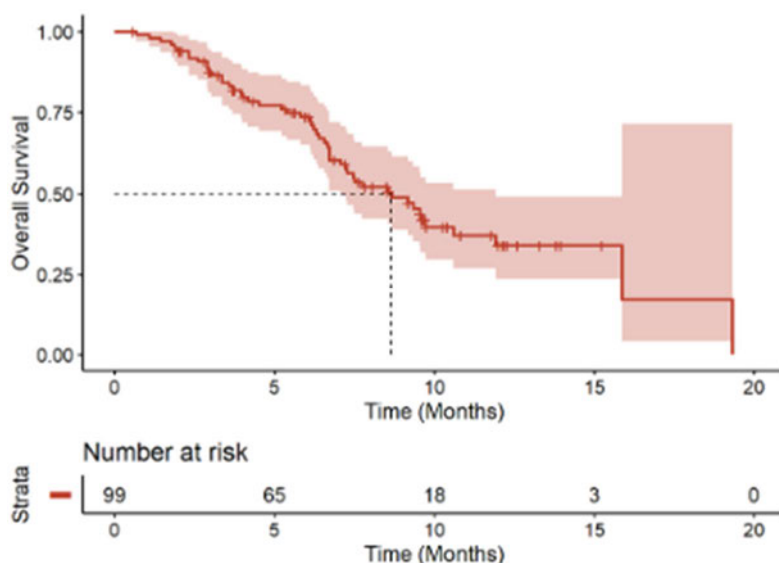
**Wykres 14.**  
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Kalinsky 2024)



Źródło grafiki: Kalinsky 2024 [60]

Wykres 15.

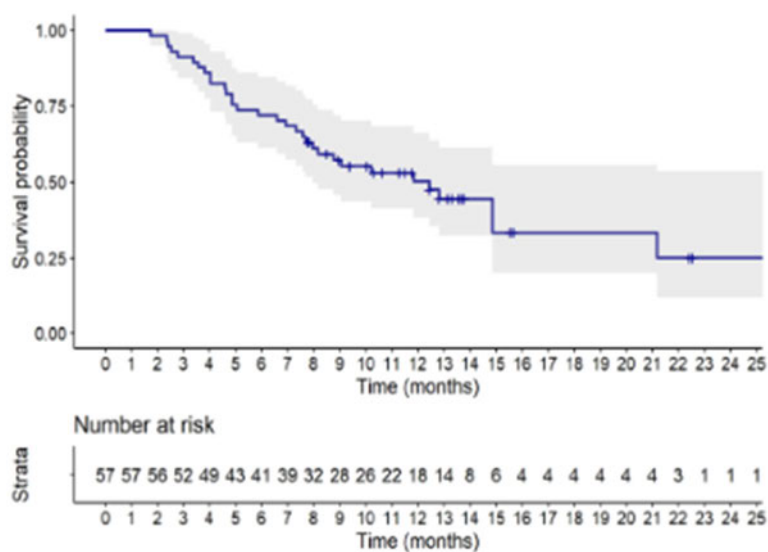
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (De Moura 2024)



Źródło grafiki: De Moura 2024 [53]

Wykres 16.

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Caputo 2024)



Źródło grafiki: Caputo 2024 [51]

## 5.2. Zaprzestanie terapii

Dane dotyczące zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny przedstawiono w 3 badaniach, w których zdarzenie to raportowano u 76% oraz 91% pacjentów (dla porównania 93% pacjentów zaprzestało terapii SAC w badaniu ASCENT), ponadto w badaniu Caputo 2024 autorzy wskazali na zaprzestanie terapii u 5% pacjentów, przy czym wszystkie przypadki były spowodowane zdarzeniami niepożądanymi. W dwóch pracach (Loirat 2023 i De Moura 2024) przedstawiono informację o zaprzestaniu leczenia z powodu progresji choroby u 71% pacjentów, z kolei w badaniu Kalinsky 2024 progresja choroby była powodem zaprzestania leczenia u 57% pacjentów. Zaprzestanie leczenia z

powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 1–12% pacjentów w zależności od badania (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Przyczyna zaprzestania terapii	Badanie	Mediana (zakres) okresu obserwacji	n/N (%)
<b>Ogółem</b>	Kalinsky 2024*	7,2 mies. (bd)	209/230 (91%)
	Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	78/103 (76%)
	De Moura 2024*	9,7 mies. (bd)	75/99 (76%)
<b>Progresja choroby</b>	Kalinsky 2024*	7,2 mies. (bd)	128/230 (57%)
	Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	73/103 (71%)
	De Moura 2024*	9,7 mies. (bd)	70/99 (71%)
<b>AE</b>	Alaklabi 2024	bd	13/111 (12%)
	Cabral 2023	8,5 mies. (2,7–13,8)	1/10 (10%)
	Hanna 2024*	bd	7/132 (5%)
	Kalinsky 2024*	7,2 mies. (bd)	17/230 (7%)
	Loirat 2023	9,6 mies. (bd)	1/103 (1%)
	Reinisch 2023*	12,9 mies. (6,6–19,2)	3/43 (7%)
	De Moura 2024*	9,7 mies. (bd)	1/99 (1%)
	Caputo 2024*	10,6 mies. [10,0; NE] <sup>a</sup>	3/57 (5%)

\* publikacje pełnotekstowe; NE–nie podlegające ocenie (ang. *not-evaluable*).

a) Mediana [95% CI].

### 5.3. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w 11 badaniach obserwacyjnych. Podobnie jak w przypadku badania klinicznego ASCENT, u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, takie jak neutropenia i niedokrwistość, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, a także zmęczenie oraz łysienie (Tabela 24).

W badaniu Schaffler 2024 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń hematologicznych  $\geq 3$  stopnia, które wystąpiły u 41% pacjentów stosujących SAC. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, występująca u 38% pacjentów poddanych leczeniu SAC.

W jednym z badań opublikowanych w postaci pełnego tekstu (Reinisch 2023) przedstawiono informację o 19% zgonów, jednak jak podkreślono w badaniu zgony te związane były z progresją choroby, a żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem SAC. Zgony wśród pacjentów leczonych SAC raportowano również w dwóch innych publikacjach, a ich odsetek wyniósł 54% i 56%.

W publikacji De Moura 2024 podano informację o braku zgonów związanych ze stosowaniem SAC (Tabela 25).

**Tabela 24.**  
Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych SAC – wyniki badań efektywności rzeczywistej

Punkt końcowy	n/N (%)									
	Alaklabi 2024	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Hanna 2023a	Hanna 2024*	Kalinsky 2024*	Reinisch 2023*	De Moura 2024*	Caputo 2024*
<b>Mediana (zakres) okresu obserwacji</b>	bd	4,7 mies. (2,6–6,7)	8,5 mies. (2,7–13,8)	bd	bd	bd	7,2 mies. (bd)	12,9 mies. (6,6–19,2)	9,7 (bd)	10,6 mies. [10,0; NE]**
<b>Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)</b>										
<b>AE ogółem</b>	109/111 (98%)	13/15 (87%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	55/57 (96%)
<b>Neutropenia</b>	bd	11/15 (74%)	1/10 (10%) <sup>b</sup>	30/42 (71%) <sup>c</sup>	bd	73/132 (55%)	77/230 (33%)	14/43 (33%)	6/99 (6%)	34/57 (60%)
<b>Niedokrwistość</b>	70/111 (63%)	2/15 (13%)	bd	bd	bd	bd	bd	15/43 (35%)	1/99 (1%)	38/57 (67%)
<b>Trombocytopenia</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	15/57 (26%)
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/43 (5%)	2/99 (2%)	bd
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	bd	1/15 (7%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</b>	bd	2/10 (20%) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Uszkodzenie wątroby</b>	bd	1/15 (7%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Podwyższony poziom transaminaz</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	13/43 (30%)	1/99 (1%)	14/57 (25%)
<b>Zwiększony poziom amylazy/lipazy</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
<b>Zwiększony poziom bilirubiny</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/57 (4%)
<b>Hiperglikemia</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/57 (5%)
<b>Biegunka</b>	bd	4/15 (27%)	4/10 (40%)	bd	bd	77/132 (58%)	70/230 (30%)	16/43 (37%)	6/99 (6%) <sup>d</sup>	24/57 (42%)
<b>Popromienne zapalenie jelit</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/99 (2%)	bd
<b>Nudności</b>	bd	bd	bd	bd	bd	50/132 (38%)	bd	9/43 (21%)	bd	24/57 (42%)
<b>Zaparcia</b>	bd	bd	2/10 (20%) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3/57 (5%)
<b>Wymioty</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4/43 (9%)	bd	5/57 (9%)

Punkt końcowy	n/N (%)									
	Alaklabi 2024	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Hanna 2023a	Hanna 2024*	Kalinsky 2024*	Reinisch 2023*	De Moura 2024*	Caputo 2024*
Ból brzucha	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5/57 (9%)
Ból żołądka	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
Nadżerki błony śluzowej żołądka	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
Astenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	12/57 (21%)
Zmęczenie	bd	6/15 (40%)	6/10 (60%) <sup>b</sup>	bd	bd	108/132 (82%)	104/203 (45%)	15/43 (35%)	bd	5/57 (9%)
Duszność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	7/43 (16%)	bd	bd
Łysienie	bd	bd	6/10 (60%) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	26/230 (11%)	39/43 (91%)	bd	38/57 (67%)
Śródmiąższowa choroba płuc	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
świąd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/57 (4%)
Wysypka skórna	bd	bd	2/10 (20%) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
Przebarwienia skóry	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
Zapalenie stawów	bd	bd	1/10 (10%) <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Reakcja nadwrażliwości	bd	bd	bd	bd	0/30 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd
Pogorszenie stanu fizycznego	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/99 (1%)	bd
Dysguzja	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/57 (4%)
Zawroty głowy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
Bezsenna	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%)
<b>≥3. stopnia</b>										
AE ≥3. stopnia ogółem	57/111 (51%)	9/15 (60%) <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	28/57 (49%)
Neutropenia	36/111 (32%)	7/15 (47%)	bd	bd	bd	38/132 (29%)	bd	12/43 (28%)	1/99 (1%) <sup>e</sup>	17/57 (30%)
Niedokrwistość	16/111 (14%)	0/15 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd	2/43 (5%)	bd	1/57 (2%) <sup>a</sup>
Trombocytopenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)



Punkt końcowy	n/N (%)									
	Alaklabi 2024	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Hanna 2023a	Hanna 2024*	Kalinsky 2024*	Reinisch 2023*	De Moura 2024*	Caputo 2024*
Zapalenie jamy ustnej	bd	1/15 (7%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Uszkodzenie wątroby	bd	1/15 (7%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Podwyższony poziom transaminaz	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2/43 (5%)	bd	4/57 (7%)
Zwiększony poziom amylazy/lipazy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%) <sup>a</sup>
Zwiększony poziom bilirubiny	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Hiperglikemia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Biegunka	8/111 (7%)	0/15 (0%)	bd	bd	bd	20/132 (15%)	bd	8/43 (19%)	5/99 (5%) <sup>f</sup>	2/57 (4%) <sup>a</sup>
Nudności	bd	bd	bd	bd	bd	4/132 (3%)	bd	2/43 (5%)	bd	0/57 (0%)
Zaparcia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Wymioty	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/43 (2%)	bd	0/57 (0%)
Ból brzucha	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Ból żołądka	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%) <sup>a</sup>
Nadżerki błony śluzowej żołądka	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%) <sup>a</sup>
Astenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/57 (2%) <sup>a</sup>
Zmęczenie	8/111 (7%)	0/15 (0%)	bd	bd	bd	18/132 (14%)	bd	1/43 (2%)	bd	0/57 (0%)
Duszność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1/43 (2%)	bd	bd
świąd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Łysienie	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/43 (0%)	bd	0/57 (0%)
Wysypka skórna	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Przebarwienia skóry	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Dysguezja	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
Zawroty głowy	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)

Punkt końcowy	n/N (%)									
	Alaklabi 2024	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Hanna 2023a	Hanna 2024*	Kalinsky 2024*	Reinisch 2023*	De Moura 2024*	Caputo 2024*
Bezesność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)

Dla badania Caputo 2024 AE  $\geq 3$  stopnia przedstawiono jako sumę AE 3. i 4. stopnia, chyba, że zaznaczono inaczej.

\* publikacje pełnotekstowe; \*\* Mediana [95% CI]; NE – nie podlegające ocenie (ang. *not-evaluable*)

a) Wszystkie AE 3. stopnia; nie odnotowano u pacjentów AE 4–5. stopnia.

b) AE 1–2. stopnia.

c) Neutropenię 3. stopnia odnotowano u 14 pacjentów (33%), a 4. stopnia u 10 (24%).

d) Biegunka 2. lub 3. stopnia.

e) Neutropenia 4. stopnia, prowadząca do zaprzestania terapii.

f) Biegunka 3. stopnia.

g) AE 3. stopnia.

Tabela 25.

Zgon występujący u pacjentów leczonych SAC – wyniki badań efektywności rzeczywistej

Badanie	Mediana (zakres) okresu obserwacji	n/N (%)
Reinisch 2023*	12,9 mies. (6,6–19,2)	8/43 (19%) <sup>a</sup>
Kalinsky 2024*	7,2 mies. (bd)	124/230 (54%)
De Moura 2024*	9,7 mies. (bd)	0/99 (0%)
Caputo 2024	13,3 mies. [11,8; 15,7] <sup>b</sup>	32/57 (56%) <sup>c</sup>

\* publikacja pełnotekstowa;

a) Zgony uznane za związane z progresją choroby; żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem SAC.

b) Mediana [95% CI].

c) Nie określono przyczyn zgonów, nie podano informacji o tym, czy oceniano ich związek z leczeniem.

## 5.4. Dane polskie

Produkt leczniczy Trodelvy został objęty refundacją dla chorych z TNBC od dnia 1 listopada 2022 roku w ramach środków Funduszu Medycznego – TLI (technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności). Zgodnie z wymogami formalnymi, w lipcu 2024 roku na stronie BIP AOTMiT opublikowano raport<sup>3</sup> z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z raportu.

**Wyniki przedstawione w raporcie są spójne z wynikami odnotowanymi w badaniu rejestracyjnym ASCENT i potwierdzają dobrą skuteczność terapii sacytuzumabem gowitekanu stosowanej u chorych z TNBC.**

### CHARAKTERYSTYKA POPULACJI

Analizie poddano 417 chorych zakwalifikowanych do leczenia sacytuzumabem gowitekanu w ramach programu lekowego B.9.FM od 3 listopada 2022 roku do 26 czerwca 2024 roku. Spośród

<sup>3</sup> AOTMiT 2024. Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Nr: WS.435.4.2024.2. Dostęp (11.09.2024): <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%202%20Trodelvy%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf>

zakwalifikowanych do programu, leczenie otrzymało 395 pacjentów. Okres obserwacji leczonych w programie wynosił od 7 dni do 18 miesięcy. Ponad połowa chorych otrzymała leczenie w ramach 2. linii terapii, a blisko 40% w ramach 3. linii leczenia.

Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów opisaną w ramach raportu AOTMiT:

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

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

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

<sup>A</sup>Ocen było 425 - w niektórych przypadkach nowotwór był w obu piersiach, co skutkowało dwoma ocenami.

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

Źródło grafiki: raport AOTMiT<sup>4</sup>

## SKUTECZNOŚĆ TERAPII

W ramach raportu przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii SAC, które były spójne z wynikami randomizowanego badania rejestracyjnego ASCENT:

- mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 11 mies. (11,8 w ASCENT),
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła ok. 5 mies. (4,8 w ASCENT).

Z kolei odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wynosił 14% (56/395), stabilizację choroby raportowano natomiast u większości chorych (72%, 284/395), a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,1 mies. W badaniu rejestracyjnym ASCENT na leczenie odpowiedziało 31% chorych. Autorzy raportu AOTMiT zwrócili uwagę, że na wyniki w raporcie mogły mieć wpływ błędy raportowania w systemie SMPT, jednak potwierdzenie tej zależności wymagałoby przeprowadzenia czasochłonnych i dokładnych analiz.

<sup>4</sup> AOTMiT 2024. Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Nr: WS.435.4.2024.2. Dostęp (11.09.2024): <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%202%20Trodelvy%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf>

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla OS i PFS ujęte w raporcie AOTMiT.

**Tabela 6. Przeżycie całkowite (OS)**

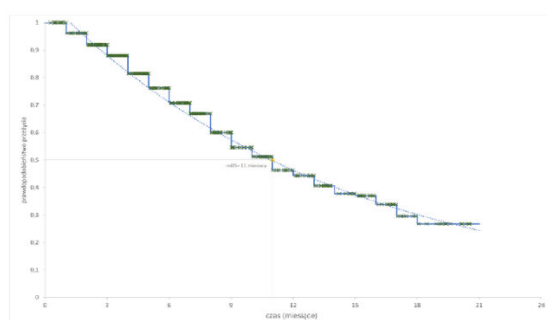
Wielkość populacji	N= 394
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	201 (51)
Pacjenci bez zdarzenia (cenzorowani), n (%)	193 (49)
Mediana OS, (miesiące)	11

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 9. Czas wolny od progresji (PFS)**

Wielkość populacji	N= 395
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	242 (61,3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgon</li> <li>• Progresja</li> </ul>	44 (11,1) 198 (50,2)
Pacjenci bez zdarzenia (cenzorowani), n (%)	153 (38,7)
mPFS, (miesiące)	5

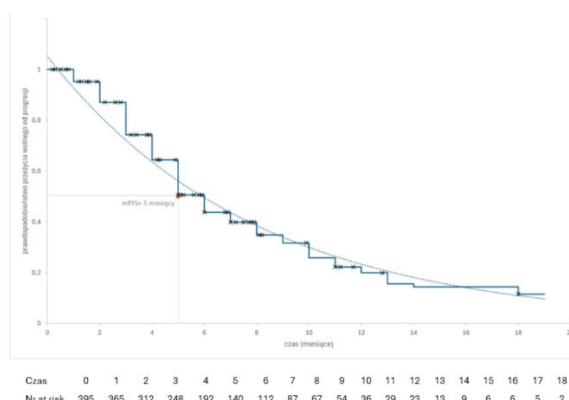
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



**Rysunek 1. Krzywa prawdopodobieństwa przeżycia**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Źródło grafik: raport AOTMiT<sup>5</sup>



**Rysunek 5. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS)**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

W ramach raportu przedstawiono także dane dotyczące bezpieczeństwa terapii. Odnotowane w bazie SMPT wyniki były spójne z obserwowanymi w ramach badania rejestracyjnego. Zaprzeszczenie leczenia w programie lekowym z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 6% chorych, podczas gdy w badaniu ASCENT odsetek ten wyniósł 5%. U 30% (110/370) pacjentów leczonych w ramach programu lekowego odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, a u około 11% chorych były to zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia. Najczęstszymi zdarzeniami były zaburzenia w wynikach morfologii krwi: anemia i neutropenia (11% i 6%). Przy analizie ww. danych należy brać pod uwagę fakt, że opierano się na opisach wprowadzonych przez lekarzy, a nie na analizie wyników badań laboratoryjnych.

<sup>5</sup> AOTMiT 2024. Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Nr: WS.435.4.2024.2. Dostęp (11.09.2024): <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%202%20Trodelvy%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf>

## 6. Ocena korzyści klinicznej

**Narzędzie:** Algorytm do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 [9].

**Metoda oceny:** Do oceny zastosowano formularz nr 2b przeznaczony do oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta (terapię wydłużające przeżycie), zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS, a jego mediana w przypadku zastosowania standardowego leczenia wynosi  $\leq 6$  mies.

**Zasady oceny:** Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2b wynosi 4 punkty (4/4), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

**Wyniki:** W badaniu ASCENT uzyskano wynik 4/4 punkty w skali ESMO-MCBS, co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną SAC i stanowi argument uzasadniający dalszą refundację tej terapii w populacji docelowej.

Szczegółową ocenę korzyści klinicznej SAC z zastosowaniem formularza 2b wg ESMO-MCBS przedstawia (Tabela 26).

Tabela 26.  
Ocena korzyści klinicznej SAC w badaniu ASCENT

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>BADANIE: ASCENT</b>		
<b>GRADE 3</b>		
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 1,5$ mies.	✓	HR = <b>0,43</b> [0,35; 0,54], mediana PFS w grupie SAC wyniosła 4,8 mies., natomiast w grupie CTH wyniosła 1,7 mies. (zysk $\geq 1,5$ mies.)
<b>GRADE 2</b>		
HR $\leq 0,65$ <u>ALE</u> zysk $< 1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
<b>GRADE 1</b>		
HR $> 0,65$	-	Spełniono założenia GRADE 3
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>3</b>

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczenia<sup>a</sup></b>		
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?	-	Nie dotyczy.
Czy badanie zakończono wcześniej z uwagi na wykazanie w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?	-	
<b>Toksyczność leczenia</b>		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%	-	<b>Nie odnotowano.</b>
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%	-	
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%	-	
ciężkiej niewydolności serca o >4%	-	
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%	-	
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (specyficznym poniżej):	-	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*</b>		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Różnice pomiędzy SAC i CTH są istotne statystycznie odnośnie globalnej oceny stanu zdrowia
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*	-	Nie odnotowano.
<b>Dodatkowe punkty<sup>b-f</sup></b>	<b>+1 (za odnośnik „d”)</b>	
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>	<b>4 (KORZYŚĆ KLINICZNA)</b>	

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a.

b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.

c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia).

d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zamianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia.

f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (plateau) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz  $\geq 10\%$  różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.

## 7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych oceniające efektywność terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym przerzutowym TNBC, w tym terapii SAC.

Wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że terapia SAC stosowana u pacjentów z zaawansowanym przerzutowym TNBC charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością, manifestującą się wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z CTH. W przeglądzie systematycznym Leung 2023 wykazano, że w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego TNBC spośród ocenianych terapii, SAC ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (prawdopodobieństwo 83%). Dla dwóch kolejnych ocenionych najwyżej terapii, czyli pembrolizumabu i atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem prawdopodobieństwo było dużo niższe i wynosiło odpowiednio 34% i 24%. W przeglądach systematycznych zaznaczono, że pacjenci poddawani terapii SAC doświadczają zdarzeń niepożądanych (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość i biegunka), przy czym częstotliwość ich występowania jest podobna, jak w przypadku innych terapii stosowanych w leczeniu TNBC, a ponadto dolegliwości te można łatwo kontrolować (Tabela 27).

Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność wszystkich odnalezionych opracowań oceniono jako krytycznie niską (Tabela 28).



Tabela 27.  
Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych

Kryterium	Afzal 2023 [66]	Kathpalia 2024 [67]	Leung 2023 [68]	Shi 2024 [70]	Madsen 2024 [69]
<b>Cel</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii koniugatami przeciwciała-lek (ADC) u pacjentów z TNBC oraz rakiem piersi HER2+	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z TNBC	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa metod leczenia TNBC	Ocena skuteczności metod leczenia TNBC w ≥3. linii leczenia	Przegląd badań klinicznych wykorzystujących terapie celowane i immunoterapie w leczeniu TNBC
<b>Populacja docelowa</b>	Pacjenci z zaawansowanym, przerzutowym TNBC lub rakiem piersi HER2+	Pacjenci z opornym na leczenie, przerzutowym TNBC	Pacjenci z zaawansowanym przerzutowym TNBC	Pacjenci z przerzutowym, nawracającym, opornym na leczenie TNBC, poddani wcześniej >2 schematom CTH	Pacjenci z przerzutowym TNBC
<b>Źródła informacji</b>	Embase, PubMed, Web of Science, Cochrane, clinicaltrials.gov (25 kwietnia 2022 roku)	PubMed, Cochrane, WHO Clinical Trial Registry, Clinical Trials.gov, Google Scholar (25 grudnia 2022 roku)	PubMed, Embase, Cochrane (brak danych o dacie przeszukania)	PubMed, Embase, Cochrane, ESMO, ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium (1 marca 2023 roku)	PubMed (kwiecień 2022 roku)
<b>Metodyka badań włączonych do przeglądu</b>	Badania I, II lub III fazy	Badania I, II lub III fazy	Badania III fazy	Badania II lub III fazy	Badania II lub III fazy
<b>Oceniane interwencje</b>	Populacja TNBC: SAC, CTH Populacja HER+: trastuzumab emtanzyna, chemioterapia, trastuzumab+docetaksel, lapatynib + kapecytabina, trastuzumab + taksan, trastuzumab emtanzyna + pertuzumab, trastuzumab derukstekan, trastuzumab duokarmazyna	SAC	olaparyb + CTH, pembrolizumab + CTH, atezolizumab + CTH, ipatasertyb + paklitaksel, SAC, talazoparyb, weliparyb + CTH	SAC, TPC (leczenie z wyboru lekarza), enzastaurin + kapecytabina, kapecytabina, erybulina, sunitinib + kapecytabina, paklitaksel, sorafenib + paklitaksel, etopozyd + cisplatyna, talazoparyb, gemcytabina + winorelbina, winorelbina, winflunina + kapecytabina, trastuzumab derukstekan, olaparyb, pembrolizumab, CTH, ramucirumab + erybulina, icksabepilon + kapecytabina	SAC vs CTH*
<b>Liczba badań/liczba pacjentów</b>	7 RCT/5302 (TNBC: 1 RCT/ 468) 7 nRCT/658 (TNBC: 1 nRCT/108)	3 RCT/456 2 badania obserwacyjne/177	13 RCT/4332 (analiza PFS), 4451 (analiza OS)	15 RCT/6010	24 RCT/6477 13 badań jednoramiennych/443
<b>Punkty końcowe</b>	PFS, OS, ORR, bezpieczeństwo terapii	odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii	PFS, OS, bezpieczeństwo terapii	PFS, OS, ORR	PFS, OS

Kryterium	Afzal 2023 [66]	Kathpalia 2024 [67]	Leung 2023 [68]	Shi 2024 [70]	Madsen 2024 [69]
<b>Wnioski</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dla leków z grupy ADC w porównaniu z CTH jednolekową odnotowano istotne statystycznie wydłużenie PFS (HR [95% CI] = 0,59 [0,55; 0,64]) oraz OS (HR [95% CI] = 0,60 [0,55; 0,66]), a w porównaniu z CTH dwulekową PFS (HR [95% CI] = 0,73 [0,63; 0,85]) oraz OS (HR [95% CI] = 0,70 [0,63; 0,78]) u pacjentów z TNBC i z rakiem piersi HER2+.</li> <li>W jedynym włączonym do przeglądu badaniu randomizowanym dla TNBC wykazano, że terapia SAC w porównaniu z CTH przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (HR [95%CI] = 0,55 [0,51; 0,61]) oraz istotnego statystycznie wydłużenia OS (HR [95% CI] = 0,59 [0,54; 0,66]).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia SAC stosowana u pacjentów z opomym na leczenie przerzutowym TNBC jest skuteczna, wśród pacjentów otrzymujących terapię SAC uzyskano kontrolę choroby: 4,9% CR, 35,6% PR, 6,8% ORR, 8,0% SDi, 5,1% PD, 13,4% CBR.</li> <li>Stosowanie SAC wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, takich jak: neutropenia, zmęczenie, nudności, biegunka i niedokrwistość, jednak autorzy przeglądu wnioskuje, że są one związane z czasem trwania ekspozycji na lek; ponadto toksyczność leku można kontrolować poprzez modyfikacje dawkowania.</li> <li>Korzyści wynikające z terapii SAC przeważały nad toksycznością, zważywszy na istotną poprawę OS i CBR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów leczonych SAC odnotowano istotne statystycznie wydłużenie OS w porównaniu z atezolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem (OR [95% CI] = 0,56 [0,33; 0,95]), atezolizumabem z nab-paklitakselem (OR [95% CI] = 0,52 [0,32; 0,82]), weliparybem (OR [95% CI] = 0,49 [0,25; 0,97]), CTH (OR [95% CI] = 0,50 [0,33; 0,76]), oraz pembrolizumabem z CTH (OR [95% CI] = 0,27 [0,14; 0,52]).</li> <li>Spośród porównywanych terapii, biorąc pod uwagę OS, SAC ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (83%), dla dwóch kolejnych ocenionych najwyżej terapii, czyli pembrolizumabu i atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem prawdopodobieństwo wynosiło odpowiednio 34% i 24%.</li> <li>Pomimo istotnego wydłużenia OS, terapia SAC wiąże się z wysokim ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, głównie neutropenii, jednak podobne ryzyko występuje w przypadku stosowania weliparybu, talazoparybu i pembrolizumabu z CTH.</li> <li>Dla SAC w porównaniu z pembrolizumabem odnotowano istotne statystycznie wydłużenie PFS (OR [95% CI] = 0,39 [0,22; 0,69]); brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z innymi terapiami).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAC wykazywał najlepsze działanie terapeutyczne spośród wszystkich analizowanych terapii w zakresie PFS, OS i ORR.</li> <li>Wśród pacjentów otrzymujących SAC obserwowano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w porównaniu z TPC (CTH): PFS (HR [95% CI] = 0,41 [0,32;0,52]), OS (HR [95% CI] = 0,48 [0,39;0,60]).</li> <li>U pacjentów leczonych SAC w porównaniu z TPC (CTH) odnotowano istotnie statystycznie wyższy ORR (OR [95% CI] = 10,82 [5,58; 20,97]).</li> <li>Stosowanie SAC wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych takich jak: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość i biegunka, jednak są to zdarzenia niepożądane najczęstsze również dla większości pozostałych analizowanych terapii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie SAC istotnie statystycznie wydłuża PFS (5,6 vs 1,7, HR [95% CI] = 0,41 [0,32; 0,52]) i OS (12,1 vs 6,7, HR [95% CI] = 0,48 [0,38; 0,58]) w porównaniu ze standardową CTH u pacjentów z przerzutowym TNBC</li> </ul>
<b>Ocena w skali AMSTAR II</b>	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

\*Pozostałe opisane w publikacji interwencji nie są przedmiotem niniejszej analizy.

**Tabela 28.**  
**Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne**

Domena	Afzal 2023 [66]	Kathpalia 2024 [67]	Leung 2023 [68]	Shi 2024 [70]	Madsen 2024 [69]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	NIE	NIE	NIE	CZEŚCIOWO TAK	NIE
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	CZEŚCIOWO TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	CZEŚCIOWO TAK	NIE	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	CZEŚCIOWO TAK	TAK	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE PROWADZONO METAANALIZY
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE PROWADZONO METAANALIZY
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE

Domena	Afzal 2023 [66]	Kathpalia 2024 [67]	Leung 2023 [68]	Shi 2024 [70]	Madsen 2024 [69]
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE PROWADZONO METAANALIZY
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	5 x NIE	7 x NIE	4 x NIE	5 x NIE	4 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	4 x NIE	5 x NIE	3 x NIE	5 x NIE	4 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska jakość	Krytycznie niska jakość	Krytycznie niska jakość	Krytycznie niska jakość	Krytycznie niska jakość

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 8.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sacytuzumabu gowitekanu, gemcytabiny, kapecytabiny oraz winorelbiny opublikowanych na stronach:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

#### SACYTUZUMAB GOWITEKAN

Na stronie EMA odnaleziono dwa dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment committee*). Dokument z czerwca 2023 roku dotyczy zmian w ChPL oraz ulotce produktu leczniczego w związku z rozszerzeniem wskazań do stosowania dla leku Trodelvy [71]. W dokumencie z marca 2023 roku odnaleziono zalecenie uzupełnienia ChPL i ulotki o informacje na temat zapalenia płuc jako często występującego zdarzenia niepożądanego [72]. Na stronie EMA zawarto informację, że SAC jest objęty dodatkowym monitorowaniem pod względem bezpieczeństwa [73]. Na stronie FDA zidentyfikowano komunikaty dotyczące zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia neutropenii, biegunki, nudności, wymiotów i reakcji związanych z infuzją, ponadto w ChPL uzupełniono informację na temat zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 [74]. Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SAC na stronach URPL i MHRA.

#### KAPECYTABINA

URPL i EMA opublikowały w 2020 roku komunikaty dotyczące podwyższonego ryzyka ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem fluoropirymidynami (5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur) u pacjentów z częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem dehydrogenazy dihydropirymidynowej. Dokumenty zawierają zalecenie, aby przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami przeprowadzić badania, które określą aktywność enzymu. W przypadku stwierdzenia całkowitego niedoboru dehydrogenazy dihydropirymidynowej leczenie fluoropirymidynami jest przeciwwskazane, natomiast u pacjentów z częściowym jej niedoborem należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej leku [75–77]. Ponadto na stronie EMA zidentyfikowano dokument PRAC dotyczący

ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w wyniku stosowania kapecytabiny [78]. Na stronie FDA odnaleziono komunikat dotyczący aktualizacji ChPL poprzez uzupełnienie informacji na temat zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, reakcje alergiczne i zdarzenia kardiologiczne [79]. Z kolei na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2014 roku dotyczący zwiększonego ryzyka występowania reakcji skórnych związanych z zastosowaniem kapecytabiny (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie skóry, a także wysypka, łysienie, rumień, świąd, suchość skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, przebarwienia) [80].

### **GEMCYTABINA**

Na stronie EMA odnaleziono dokument PRAC zawierający zalecenie zaktualizowania ChPL, w celu uwzględnienia częstości zakrzepowej mikroangiopatii (bardzo rzadko), zakażenia (często), posocznicy (częstość nieznana) oraz zapalenia typu pseudocellulitis (częstość nieznana) [81]. W dokumencie z października 2023 roku odnaleziono zalecenia aktualizacji ChPL i dodanie ostrzeżenia o ciężkich skórnych reakcjach niepożądanych oraz dodanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej jako zdarzenia niepożądanego występującego z nieznaną częstością [82]. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących gemcytabiny opublikowanych na stronach URPL, FDA i MHRA.

### **WINORELBINA**

Na stronie EMA odnaleziono dokument PRAC zawierający zalecenie przedstawienia zgłoszeń dotyczących interakcji winorelbiny z podawanym jednocześnie induktorem/inhibitorem CYP3A449 [83]. W dokumencie z marca 2023 roku odnaleziono zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki poprzez dodanie informacji o zatorowości płucnej, zespole tylnej odwracalnej encefalopatii oraz przebarwieniach skóry jako zdarzeniach niepożądanych o nieznanym częstości [72]. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących winorelbiny opublikowanych na stronach URPL, FDA i MHRA.

## **8.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO**

### **RAPORTY EUDRAVIGILANCE**

Poniżej przedstawiono dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym, gromadzone przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.



Według danych EudraVigilance (stan na 26 maja 2024 roku) od czasu wprowadzenia na rynek:

- sacytuzumabu gowitekanu (rok 2021) zgłoszono 2031 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- kapecytabiny (rok 2001) zgłoszono 37 311 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- gemcytabiny (rok 1995) zgłoszono 34 715 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- winorelbiny (rok 1999) zgłoszono 8728 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu (Tabela 29) [84].

Tabela 29.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 26 maja 2024 roku) [84]

Zdarzenia niepożądane	SAC	KAP	GEM	WIN
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	2031	37 311	34 715	8728

## RAPORTY WHO

Zarządzana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*), a dokładnie przez WHO Uppsala Monitoring Centre) baza VigiBase gromadzi doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od czasu rozpoczęcia zgłaszania zdarzeń dla:

- sacytuzumabu gowitekanu (rok 2020) zgłoszono 4 092 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- kapecytabiny (rok 1999) zgłoszono 92 043 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- gemcytabiny (rok 1994) zgłoszono 86 563 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego,
- winorelbiny (rok 1990) zgłoszono 15 604 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego (Tabela 30) [85].



Tabela 30.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 26 maja 2024 roku) [85]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	SAC	KAP	GEM	WIN
Data pierwszego zgłoszenia	2020	1999	1994	1990
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1167	14 300	37 470	6182
Zaburzenia serca	68	3640	2695	687
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	18	196	98	31
Zaburzenia słuchu i błędnika	17	422	339	133
Zaburzenia endokrynologiczne	9	159	119	46
Zaburzenia wzroku/oka	41	1496	624	160
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1128	28 466	14 450	2817
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1926	27 178	17 228	4177
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	93	2488	2797	316
Zaburzenia układu immunologicznego	40	606	705	157
Infekcje i infestacje	419	5893	5745	1271
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	780	5599	3017	563
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	340	9467	12 503	1895
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	211	6622	4656	761
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	102	4663	2400	756
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	220	5272	4587	759
Zaburzenia układu nerwowego	257	10 943	5641	1307
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	x	49	23	24
Problemy z produktem	21	255	104	19
Zaburzenia psychiczne	71	2088	1130	259
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	69	2133	2765	385
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	14	481	230	47
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	258	5357	7698	1587
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	417	18 455	6670	1214
Okoliczności społeczne	7	201	94	12
Procedury chirurgiczne i medyczne	73	3230	346	43
Zaburzenia naczyniowe	92	3454	3926	826

### 8.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych zawierających SAC, KAP, GEM oraz WIN. W przypadku

SAC najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia hematologiczne (neutropenia), nudności oraz zdarzenia związane z przewodem pokarmowym (biegunka). Dolegliwości ze strony układu pokarmowego takie jak biegunka są także najczęstszym rodzajem zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAP. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku GEM są nudności i wymioty oraz zwiększona aktywność aminotransferaz. Według danych z ChPL u pacjentów stosujących WIN najczęściej dochodzi do różnego rodzaju zdarzeń hematologicznych (neutropenii, niedokrwistości, Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa SAC, KAP, GEM oraz WIN

Substancja	Najczęstsze zdarzenia niepożądane
<b>SAC</b>	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych SAC to: neutropenia (67,6%), nudności (62,6%), biegunka (62,5%), zmęczenie (61,5%), łysienie (45,6%), niedokrwistość (40,7%), zaparcia (36,2%), wymioty (33,6%), zmniejszony apetyt (25,7%), duszność (22,1%) oraz ból brzucha (20,2%) [86]
<b>KAP</b>	Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jądłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość [87]
<b>GEM</b>	Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i AIAT) i fosfatazy zasadowej u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz u około 50% pacjentów; duszność u około 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów związane są ze świądem [88]
<b>WIN</b>	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymiotów, zapaleń jamy ustnej i zaparcć), przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych, łysienie, miejscowe zapalenia żył [89]

## 9. Wnioski

**Sacytuzumab gowitekan (SAC) to skuteczna opcja leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC będących po uprzednim niepowodzeniu leczenia systemowego.** W badaniu randomizowanym III fazy ASCENT wykazano, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH około 2-krotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite. Terapia SAC w porównaniu z CTH wiąże się z także z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, która utrzymuje się 2-krotnie dłużej niż w przypadku CTH.

W badaniu ASCENT wykazano, że w grupie SAC w porównaniu z CTH niższe było ryzyko zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny. Pomimo dłuższej ekspozycji na leczenie SAC niż na CTH (mediana 4,4 mies. vs 1,3 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek leku lub zgonu. W grupie SAC w porównaniu z CTH istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia biegunki, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej (wszystkich  $\geq 3$ . stopnia uznanych za związane z leczeniem), przy czym zdaniem autorów badania ASCENT najczęściej raportowane zdarzenia hematologiczne oraz żołądkowo-jelitowe były stosunkowo łatwe do kontrolowania przez stosowanie odpowiedniego leczenia objawowego lub modyfikację dawki SAC. Ponadto nie przyczyniały się one do zaprzestania stosowania terapii SAC lub do zgonu.

Na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono, że SAC w porównaniu do CTH przyczynia się do poprawy globalnej oceny stanu zdrowia pacjentów oraz poprawy funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego pacjentów. Dodatkowo SAC w porównaniu z CTH powoduje istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia w zakresie odczuwania objawów takich jak zmęczenie, ból, bezsenność i duszność.

Korzyści terapeutyczne SAC udowodnione w badaniu klinicznym ASCENT potwierdzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie 16 badań obserwacyjnych obejmujących łącznie ponad 1000 pacjentów.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne SAC wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – SAC uzyskał maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co świadczy o najwyższej możliwej korzyści klinicznej terapii.

## 10. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Analiza kliniczna opiera się na badaniu ASCENT, w którym pacjenci i badacze nie byli zaślepieni. Należy jednak zaznaczyć, że ocenę pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadziła niezależna zaślepiena komisja, która nie była zaangażowana w proces randomizacji poszczególnych pacjentów. W badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji.
2. Komparatorem dla SAC jest chemioterapia, stanowiąca standard w postępowaniu terapeutycznym uprzednio leczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC. W zidentyfikowanym badaniu ASCENT w grupie kontrolnej w ramach chemioterapii podawano 1 z 4 preparatów, w tym erybulinę, która nie podlega refundacji w warunkach polskich. Tym niemniej, we wstępnej analizie klinicznej w ramach APD [3] przedstawiono dowody potwierdzające, że erybulina cechuje się co najmniej nie gorszą skutecznością od pozostałych leków cytotoksycznych stosowanych w TNBC. W związku z powyższym uprawnione jest założenie, że komparator w badaniu ASCENT pod względem skuteczności odpowiada aktualnej praktyce klinicznej w terapii TNBC w Polsce, a przyjęte podejście ma charakter konserwatywny.

## 11. Dyskusja

Rak piersi zajmuje czołowe miejsca w statystykach dotyczących zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. W zależności od podtypu molekularnego ma on różny przebieg i rokowanie zarówno ze względu na cechy samego schorzenia jak również dostępne opcje terapeutyczne. W przypadku TNBC przebieg choroby jest agresywny, a rokowanie szczególnie niekorzystne ze względu na ograniczone możliwości leczenia celowanego. Co warto podkreślić, TNBC dotyka często młode kobiety – w wielu przypadkach nowotwór jest rozpoznawany u nich w zaawansowanym stadium do czego przyczynia się opóźnienie diagnostyki (mammograficzne badania przesiewowe są dostępne w Polsce od 50 r.ż.).

Brak ekspresji receptorów hormonalnych (progesteronowych i estrogenowych) oraz brak nadekspresji HER2 w TNBC powoduje, że jego leczenie w zaawansowanym stadium jest szczególnie trudne. U pacjentów z hormonowrażliwością lub nadekspresją HER2 istnieje możliwość stosowania hormonoterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie, takich jak inhibitory CDK4/6 czy przeciwciała monoklonalne (trastuzumab, pertuzumab w nowotworach HER2+). W aktualnie obowiązującym w Polsce programie lekowym dla raka piersi B.9.FM dla pacjentów z TNBC refundowany jest pembrolizumab, jednak wyłącznie w pierwszej linii leczenia. Ponadto w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia możliwe jest zastosowanie inhibitorów PARP, jednakże tylko u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA 1/2, a ponadto w praktyce klinicznej leki te są stosowane na wczesnym etapie choroby. U pacjentów w populacji docelowej, a więc po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii paliatywnego leczenia systemowego standardem postępowania jest wciąż chemioterapia, która w niewielkim stopniu poprawia rokowanie pacjentów. Mediana przeżycia pacjentów z zaawansowanym TNBC nie przekracza kilkunastu miesięcy [90], a wśród chorych leczonych w ramach 2. i 3. linii terapii wynosi kilka miesięcy [91].

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów z TNBC stał się zarejestrowany w 2021 roku przez EMA oraz włączony do refundacji w listopadzie 2022 roku w ramach Funduszu Medycznego sacytuzumab gowitekan (SAC), będący koniugatem przeciwciała oraz aktywnego metabolitu irynotekanu. Przeciwciało rozpoznaje glikoproteinę powierzchniową (Trop2) obecną na powierzchni komórek nowotworowych, po czym następuje wnikięcie do komórki leku oraz uwolnienie leku cytotoksycznego, który doprowadza do apoptozy komórki. Jest to pierwszy i jak dotychczas jedyny tego typu lek zarejestrowany w terapii TNBC. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz aktualnie obowiązującym programem lekowym B.9.FM SAC jest dedykowany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 2 linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie oraz brak innych opcji terapeutycznych w TNBC niezwykle istotne jest utrzymanie dostępu do refundowanej terapii SAC dla tej grupy chorych.

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAC (produktu leczniczego Trodelvy®) w populacji pacjentów z TNBC, spełniających kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego, a więc pacjentów u których zastosowano co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego. U pacjentów leczonych okołooperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna uprzednia linia systemowego leczenia paliatywnego. Analizę przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką onkologiczną.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie ASCENT przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym TNBC, w ramach którego SAC porównywano z CTH dobraną według wyboru lekarza. Stosowanymi lekami chemioterapeutycznymi były gemcytabina, winorelbina, kapecytabina, a także erybulina, która nie jest obecnie objęta refundacją w Polsce, ale jej skuteczność prawdopodobnie nie jest gorsza w porównaniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi stosowanymi w TNBC, co wykazano we wstępnej analizie klinicznej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [3]. Tym samym jej stosowanie w ramieniu kontrolnym badania ASCENT stanowi podejście konserwatywne i nie powoduje zaniżenia wyników komparatora, czyli terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce w Polsce. Badanie ASCENT miało charakter otwarty, ale oceny wyników poza badaczem, dokonywała również niezależna zaślepią komisja [92–94].

Badanie ASCENT zostało zakończone, a wyniki uzyskane dla całej populacji pacjentów włączonych do badania, tj. niezależnie od obecności lub braku przerzutów do mózgu (populacja ITT) wskazują, że stosowanie SAC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z CTH, co przekładało się na niemal 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego. W grupie SAC mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 12 mies., podczas gdy w grupie stosującej CTH było to 7 miesięcy. O wysokim potencjale działania przeciwnowotworowego SAC świadczą także relatywnie wysokie w porównaniu z CTH odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 31% pacjentów, podczas gdy w grupie CTH prawie 10-krotnie mniej (4% pacjentów). Wprawdzie w większości odpowiedzi uzyskiwane w grupie SAC miały charakter częściowy, ale ich charakter był długotrwały, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 6,3 oraz 3,6 mies. odpowiednio w grupie SAC i CTH. Znaczne różnice na korzyść SAC odnotowano również w zakresie odsetka pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby (40% vs 8%).

Wysoka skuteczność SAC obserwowana jest zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie pacjentów bez przerzutów do mózgu. Należy jednak także zwrócić uwagę na działanie SAC wśród pacjentów, u których obserwuje się stabilne przerzuty do mózgu, czyli w podgrupie chorych o bardzo złym rokowaniu. Według dostępnych dowodów z badań farmakokinetycznych SAC przedostaje się przez barierę krew-mózg. Pod koniec 2020 roku opublikowano wyniki nierandomizowanego badania

klinicznego (Brenner 2020), w ramach którego SAC było przedoperacyjnie podawane dwóm kohortom pacjentów liczącym 11 i 13 osób. Po podaniu SAC u pacjentów przeprowadzano kraniotomię (usunięcie fragmentu kości czaszki, by uzyskać dostęp do mózgowia) lub biopsję guza mózgu. Podstawowym celem badania było określenie zdolności przenikania SAC do komórek nowotworowych znajdujących się w mózgu poprzez analizę stężenia SN38. Wyniki wykazały, że 18 godzin po infuzji leku stężenie SN38 jest nawet 150-krotnie wyższe od średniego maksymalnego stężenia hamującego (IC50)<sup>6</sup>, co oznacza aktywność leku w tkance mózgowej. Wyniki badania ASCENT, jak i opinia z procesu rejestracji SAC w EMA wskazują, że SAC jest opcją terapeutyczną, którą można stosować u pacjentów ze stabilnymi przerzutami do mózgu [44, 96].

Wyniki analiz w podgrupach dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wskazują na przewagę SAC nad CTH w większości analizowanych subpopulacji. Wysoką skuteczność SAC udowodniono m.in. niezależnie od statusu HER2- tj. zarówno w subpopulacji HER2-low, jak i HER2 IHC0 [27]. W badaniu ASCENT udowodniono także wyższą skuteczność SAC w porównaniu z CTH niezależnie od rodzaju stosowanego chemioterapeutyku w grupie kontrolnej [29].

Analiza bezpieczeństwa dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu ASCENT wykazała, że pomiędzy terapią SAC a grupą kontrolną CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek leku lub zgonu.

Istotnie statystycznie częściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie SAC w porównaniu z grupą CTH były zdarzenia hematologiczne, w tym głównie neutropenia oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności). Niemniej należy zauważyć, że występowanie zdarzeń niepożądanych nie przyczyniło się do zwiększonego zaprzestawania leczenia SAC – nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Ponadto, pacjenci z grupy SAC byli poddani dłuższej ekspozycji na terapię: mediana czasu leczenia SAC wynosiła 4,4 mies., podczas gdy dla CTH mediana ta wynosiła 1,3 mies.

Dodatkowe szczegółowe analizy do badania ASCENT potwierdziły, że profil bezpieczeństwa SAC jest niezależny od wieku pacjentów. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane towarzyszące terapii SAC były łatwe do kontroli poprzez między innymi odpowiednią modyfikację dawek leku oraz stosowanie kointerwencji. Aktywne monitorowanie pacjentów, profilaktyka i wczesna interwencja wraz z rutynowymi metodami postępowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pozwalają na bezpieczną ekspozycję pacjentów na SAC [39].

Bardzo dobra skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa SAC znajdują odzwierciedlenie w odnotowanym wpływie na jakość życia pacjentów. Na podstawie wyników kwestionariusza

---

<sup>6</sup> Miara siły działania substancji w hamowaniu określonej funkcji biologicznej lub biochemicznej [95].



EORTC QLQ-C30 stwierdzono, że SAC w porównaniu do CTH przyczynia się do poprawy globalnej oceny stanu zdrowia pacjentów, a także poprawy funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego. Dodatkowo SAC w porównaniu z CTH powoduje istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia w zakresie obniżenia poziomu odczuwania wielu objawów, takich jak zmęczenie, ból, bezsenność i duszność.

O wysokiej skuteczności SAC świadczą także dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 12 badań obserwacyjnych, w ramach których SAC stosowano u około tysiąca pacjentów. Świadczy to o powszechności stosowania SAC w praktyce klinicznej u pacjentów z TNBC. W 2023 roku w ramach programu lekowego B.9.FM. SAC otrzymało w Polsce 315 pacjentów.

Potwierdzeniem skuteczności i wartości terapeutycznej SAC były wnioski płynące z 4 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których wskazano, że terapia SAC stosowana u pacjentów z zaawansowanym przerzutowym TNBC charakteryzuje się wysoką skutecznością, potwierdzoną istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z CTH. W przeglądzie systematycznym Leung 2023 spośród porównywanych terapii SAC cechował się największym prawdopodobieństwem bycia najlepszą terapią (prawdopodobieństwo 83%) w zakresie przeżycia całkowitego. Dla dwóch kolejnych ocenionych najwyższej terapii, czyli pembrolizumabu i atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem, prawdopodobieństwo to było dużo niższe i wynosiło odpowiednio 34% i 24% [68]. Na wysokie znaczenie terapeutyczne SAC wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – SAC uzyskał maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty).

Podsumowując, terapia SAC stanowi skuteczną opcję leczenia zaawansowanego lub przerzutowego TNBC, pozwala niespełna 10-krotnie zwiększyć odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, co przekłada się na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, a dodatkowo poprawia również jakość życia pacjentów.

## 12. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Tabela 32.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks A, B
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks C
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, 5, Aneks D
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8
<b>§ 4.4</b>	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

## 13. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
2. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
3. [Redacted]
4. EMA. (2024) ChPL Trodelvy (sacytuzumab gowitekan). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf) (2.8.2024).
5. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c43942fe-4308-4af4-864e-e87d5b48a77b> (20.6.2024).
6. The Cochrane Collaboration. (2021) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
7. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R. (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, C Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
8. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (3.1.2022).
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
11. Azambuja E de, Jacobs F, Lambertini M, Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, O'Shaughnessy J, Delaney RJ, Zha S, Liu J, Valdez T, Kalinsky K, Agostinetti E. (2023) 198P Relationship of diarrhea and neutropenia events with outcomes in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) treated with sacituzumab govitecan (SG): Post hoc analysis from the phase III ASCENT study. Abstract and Poster 198 Presented at ESMO Breast Cancer 2023; May 11-13, 2023; Berlin, Germany. *ESMO Open* 8(1):.
12. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, i in. (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 384(16):1529–1541.
13. Bardia A, Mayer I, Kalinsky K. (2019) Sacituzumab Govitecan-hzyi in Triple-Negative Breast Cancer. Reply. *N Engl J Med* 380(24):2382.
14. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D. (2020) ASCENT: a randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract LBA17. *Annals of Oncology* 31(S4):S1149.
15. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, Brufsky A, Kalinsky K, Cortes J, O'Shaughnessy J, Dieras VC, Carey LA, Gianni L, Piccart-Gebhart MJ, Loibl S, i in. (2022) Sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Final results from the phase 3 ASCENT study. Abstract 1071. *JCO* 40(16\_suppl):1071–1071.
16. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Kalinsky K, Cortés J, Shaughnessy JO, Diéras V, Carey LA, Gianni L, Piccart-Gebhart M, Loibl S, i in. (2024) Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and

- Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. *JCO* 42(15):1738–1744.
17. Carey LA, Loirat D, Punie K, Bardia A, Dieras V, Dalenc F, Diamond JR, Fontaine C, Wang G, Rugo HS, Hurvitz SA, Kalinsky K, O'Shaughnessy J, Loibl S, Gianni L, i in. (2021) Assessment of sacituzumab govitecan (SG) in patients with prior neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in the phase 3 ASCENT study in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract 1080. *JCO* 39(15\_suppl):1080–1080.
  18. Carey LA, Loirat D, Punie K, Bardia A, Diéras V, Dalenc F, Diamond JR, Fontaine C, Wang G, Rugo HS, Hurvitz SA, Kalinsky K, O'Shaughnessy J, Loibl S, Gianni L, i in. (2022) Sacituzumab govitecan as second-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer—phase 3 ASCENT study subanalysis. *npj Breast Cancer* 8(1):1–7.
  19. Carey LA, Zelnak A, Rugo HS, Dalenc F, Nanda R, Danso M, Saghatchian M, Kalinsky K, Firmin N, Ruiz-Borrego M, Favret A, Sun J, Schwartzberg L, Hilton C, Omene C, i in. (2022) Abstract P5-16-07: Assessment of sacituzumab govitecan (SG) in Black patients (pts) from the phase 3 ASCENT study in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and Poster P5-16-07. *Cancer Research* 82(4\_Supplement):P5-16–07.
  20. Cortés J, Bardia A, Loirat D, Tolaney SM, Punie K, Oliveira M, Hurvitz SA, Brufsky A, Sardesai S, Kalinsky KM, Traina T, Hamilton E, O'Shaughnessy J, Diéras V, Carey LA, i in. (2022) Abstract P5-16-15: Post-progression therapy outcomes in patients (pts) from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and Poster 5-16-15. *Cancer Research* 82(4\_Supplement):P5-16–15.
  21. Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, Bardia A, Punie K, Brufsky A, Rugo HS, Kalinsky K, Traina T, Klein L, Loirat D, Lynce F, Daniel B, Ademuyiwa F, Hurvitz SA, i in. (2021) Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Abstract and Poster. *Cancer Res* 81(4\_Supplement):PD13-07.
  22. Dieras V, Weaver R, Tolaney SM, Bardia A, Punie K. (2020) Metastases From the Phase 3 ASCENT Study of Sacituzumab Govitecan Versus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 8-11, 2020.
  23. Estevez LG. (2024) 189P - The impact of high body mass index (BMI) on the safety and efficacy of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from ASCENT. Abstract and Poster 189P. ESMO (27.5.2024).
  24. Ganguly S, Gogia a. (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 385(3):e12.
  25. Hegewisch-Becker S, Loirat DL, Punie K, Bardia A, Dieras V, Dalenc F, Diamond JR, Fontaine C, Wang G, Rugo HS, Hurvitz SA, Kalinsky K, O'Shaughnessy J, Carey LA, Loibl S, i in. (2021) Assessment of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with prior neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in the phase 3 ASCENT study in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract V131. *Oncology Research and Treatment* (27.5.2024).
  26. Hegewisch-Becker S, Oliveira M, Traina T, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Hurvitz SA, Lynce F, Hamilton E, Nanda R, Hart L, Richards P, Malik Z, Rugo HS, Diéras V, i in. (2021) Outcomes in patients (pts) aged ≥65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract ep431. *Oncology Research and Treatment* (27.5.2021).
  27. Hegewisch-Becker S, Hurvitz SA, Bardia A, Punie K, Kalinsky K, Cortés J, O'Shaughnessy J, Carey LA, Rugo HS, Yoon OK, Pan Y, Delaney R, Hofsess S, Hodgkins P, Phan S, i in. (2022) Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan (SG) bei Patienten mit metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) nach HER2 Immunhistochemie (IHC)-Status: Ergebnisse aus der Phase 3 ASCENT Studie. Abstract. (27.5.2024).
  28. Hurvitz SA, Bardia A, Punie K, Kalinsky K, Cortés J, O'Shaughnessy J, Carey LA, Rugo HS, Yoon OK, Pan Y, Delaney RJ, Hofsess S, Hodgkins P, Phan S-C, Dieras V. (2022) 168P Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status: Findings from the phase III ASCENT study. Abstract and poster 168P. *Annals of Oncology* 33:S200–S201.
  29. Hurvitz SA, Bardia A, Punie K, Kalinsky K, Carey LA, Rugo HS, Diéras V, Phan S, Delaney R, Zhu Y, Tolaney SM. (2024) Subgroup analyses from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *npj Breast Cancer* 10(1):1–11.
  30. Kalinsky K, Oliveira M, Traina TA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Hurvitz SA, Lynce F, Hamilton EP, Nanda R, Hart LL, Richards PD, Malik ZA, Rugo HS, Dieras V, i in. (2021) Outcomes in patients (pts) aged ≥65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract 1011. *JCO* 39(15\_suppl):1011–1011.
  31. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM. (2021) Health-related quality of life (HRQoL) in the ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and Poster 257P. *Annals of Oncology* 32(S5):S472.

32. Loibl S, Tolaney SM, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, Bardia A, Hurvitz SA, Brufsky A, Kalinsky KM, Cortes J, O'Shaughnessy J, Carey LA, Gianni L, Diéras V, Shi L, i in. (2022) Abstract P5-16-01: Assessment of health-related quality of life by clinical response from the phase 3 ASCENT study in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and Poster P5-16-01 presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; December 7-10, 2021; San Antonio, Texas. *Cancer Research* 82(4\_Supplement):P5-16-01.
33. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, Bardia A, Hurvitz SA, Brufsky AM, Kalinsky K, Cortés J, O'Shaughnessy JA, Dieras V, Carey LA, Gianni L, i in. (2023) Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *European Journal of Cancer* 178:23–33.
34. O'Shaughnessy J, Punie K, Oliveira M, Lynce F, Tolaney SM, Dalenc F, Sharma P, Tsai ML, Bardia A, Cortes J, Danso MA, Henry S, Perez AT, Hurvitz SA, Kalinsky K, i in. (2021) Assessment of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) cohort by agent in the phase 3 ASCENT study of patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and poster 1077. *JCO* 39(15\_suppl):1077–1077.
35. O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo H. (2021) Analysis of patients (pts) without an initial triple-negative breast cancer (TNBC) diagnosis (Dx) in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in brain metastases-negative (BMNeg) metastatic TNBC (mTNBC). Abstract and Poster 258P, Presented at the 2021 European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 16-21, 2021. *Annals of Oncology* 32(S5):S474.
36. O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo HS, Tolaney SM, Punie K, Sardesai S, Hamilton E, Loirat D, Traina T, Leon-Ferre R, Hurvitz SA, Kalinsky K, Bardia A, Henry S, Mayer I, i in. (2022) Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 195(2):127–139.
37. Ozaki Y, Masuda J, Takano T. (2019) Sacituzumab Govitecan-hzyi in Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(24):2382.
38. Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Bardia A, Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Cortés J, Diéras V, Carey L, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, i in. (2021) Abstract PS11-09: Impact of UGT1A1 status on the safety profile of sacituzumab govitecan in the phase 3 ASCENT study in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Abstract and Poster presented at San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; December 8-11, 2020; San Antonio, Texas. *Cancer Research* 81(4\_Supplement):PS11-09.
39. Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Bardia A, Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Cortés J, Diéras V, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, i in. (2022) Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *npj Breast Cancer* 8(1):1–10.
40. Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Bardia A, Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Cortés J, Diéras V, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, i in. (2024) Author Correction: Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 10(1):41.
41. Weide R, Bardia A, Tolaney S, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo H, Brufsky A, Kalinsky K, Cortes J, O'Shaughnessy J, Dieras V, Carey L, Gianni L, Piccart-Gebhart M, i in. Sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Final results from the phase 3 ASCENT study. Abstract 936. *Oncology Research and Treatment* (27.5.2024).
42. Gilead Sciences. (2021) An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02574455> (23.11.2021).
43. Clinical Trials register 2017-003019-21. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003019-21> (25.11.2021).
44. EMA. (2021) Assessment report. Trodelvy. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
45. FDA. (2018) BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation. Trodelvy. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/761115Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761115Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
46. NICE. (2022) Single Technology Appraisal. Sacituzumab govitecan for treating unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer after 2 or more therapies [ID3942]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11191563901> (24.5.2024).
47. Alaklabi S, Roy AM, Zagami P, Held N, Shaikh S, Chaudhary L, Abdou Y, Gandhi S. (2024) Abstract PO3-06-10: Real World Outcomes with Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients: A Multi-Institution Study. *Cancer Research* 84(9\_Supplement):PO3-06–10.



48. Arnedos M, Segier B, Vincent N, Robert M, Grinda T, Grellety T, Deluche E, Lehmann-Che J, Jacot W, Heymann M-F, Lusque A, Brunet M, Teixeira L, Guiu S. (2023) 483P Prognostic value of androgen receptor expression in patients with advanced triple-negative metastatic breast cancer treated with sacituzumab govitecan: A French multicentre retrospective study. Abstract 483P. *Annals of Oncology* 34:S384.
49. Auprih M, Borštnar S. (2023) P22 - Real-world outcomes with sacituzumab govitecan in a single center study. Abstract P22. (27.5.2024).
50. Cabral S, Pereira C, Cardoso C, Gouveia E, Nunes H, Pereira P, Brito M. (2023) Sacituzumab govitecan - real-world experience of a Portuguese Cancer Center. Abstract PR131. (27.5.2024).
51. Caputo R, Buono G, Piezzo M, Martinelli C, Cianniello D, Rizzo A, Pantano F, Staropoli N, Cangiano R, Turano S, Paris I, Nuzzo F, Fabi A, De Laurentiis M. (2024) Sacituzumab Govitecan for the treatment of advanced triple negative breast cancer patients: a multi-center real-world analysis. *Front. Oncol.* 14:.
52. Clark K, Carroll JL, Moreno-Aspitia A, Ernst B, Raheem F, Heil A, Boyer B, Mara K, Goetz MP, Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Taraba J. (2023) Abstract P4-07-56: Mayo Clinic Enterprise patterns of growth-factor utilization for sacituzumab govitecan (SG)-induced neutropenia among patients with metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Research* 83(5\_Supplement):P4-07-56.
53. De Moura A, Loirat D, Vaillant S, Korbi S, Kiavue N, Bello Roufai D, Escalup L, Desmaris R, Vaflard P, Cottu P, Pierga J-Y, Bidard F-C, Cabel L, Acramel A. (2024) Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases. *Breast Cancer* 31(4):572-580.
54. Fountzilias E, Lalla T, Karakatsoulis G, Papazisis K, Exarchos K, Koumariou A, Nikolaidi A-M, Binas I, Mauri D, Karageorgopoulou S, Razis E, Christopoulou A, Boutis A, Douganiotis G, Zagouri F, i in. (2024) Real-world data on the safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan and sacituzumab govitecan in patients with advanced breast cancer: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Abstract 3LBA. *European Journal of Cancer* 200:113954.
55. Hanna L, Thwaites B. (2023) A retrospective review of the incidence of hypersensitivity and infusion reactions in patients treated with sSacituzumab Govitecan without H2-antagonist pre-medication. Abstract 070. (27.5.2024).
56. Hanna D, Merrick S, Ghose A, Devlin MJ, Yang DD, Phillips E, Okines A, Chopra N, Papadimatraki E, Ross K, Macpherson I, Boh ZY, Michie CO, Swampillai A, Gupta S, i in. (2024) Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer* 130:1916-1920.
57. Hanna D, Merrick S, Ghose A, Yang D, Phillips E, Chopra NR, Ross K, Boh ZY, Swampillai A, Robinson T, Germain L, Atkinson C, Konstantis AA, Riddle P, Cresti N, i in. (2023) 232P Real-world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom. Abstract and Poster #232P presented at ESMO BC 2023. *ESMO Open* 8(1):.
58. Kalinsky K, Spring L, Yam C, Ntalla I, Stwalley B, Sjekloca N, Lai C, Kaushiva A, Taylor AJ, Nanda R. (2023) 393P Real-world (RW) use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan (SG) for second-line (2L) and later treatment of metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and Poster #FPN393P presented at ESMO 2023. *Annals of Oncology* 34:S345-S346.
59. Kalinsky K, Spring L, Yam C, Taylor A, Sjekloca N, Kaushiva A, Lai C, Ntalla I, Nanda R. (2023) Real-world outcomes in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) treated with sacituzumab govitecan (SG) in 2L+ in the United States (US). Abstract e18879. *JCO* 41(16\_suppl):e18879-e18879.
60. Kalinsky K, Spring L, Yam C, Bhave MA, Ntalla I, Lai C, Sjekloca N, Stwalley B, Stokes M, Taylor A, Nanda R. (2024) Real-world use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan for second-line and later-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat.*
61. Loirat D, De Moura A, Korbi S, Kiavue N, Escalup L, Desmaris R, Cabel L, Vaflard P, Cottu PH, Pierga J-Y, Bidard FC, Vaillant S, Acramel A. (2023) Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer: Efficacy -with a focus on brain metastases- and toxicity in a real-world cohort. Abstract and Poster #216P presented at ESMO BC 2023. (27.5.2024).
62. Reinisch M, Bruzas S, Spoenlein J, Shenoy S, Traut A, Harrach H, Chiari O, Cremer E, Ataseven B, Gubelt L, Kuemmel S. (2023) Safety and effectiveness of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer in real-world settings: first observations from an interdisciplinary breast cancer centre in Germany. *Ther Adv Med Oncol* 15:17588359231200454.
63. Schäffler H, Dannehl D, Veselinovic K, Mergel F, Pfister K, Rack B, Fink V, Leinert E, Volmer L, Engler T, Brucker S, Janni W, Hartkopf A. (2024) Abstract PO5-16-11: Novel antibody-drug-conjugates in clinical routine: adherence, efficacy and tolerability - real-world data from German breast centers. *Cancer Research* 84(9\_Supplement):PO5-16-11.
64. Singh. (2024) Real-world outcomes of sacituzumab govitecan in breast cancer. | Journal of Clinical Oncology. Abstract e13137. Dostęp: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.e13137](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e13137) (9.9.2024).

65. Walsh EM, Klar M, Abuhadra N, Robson M, Drago J. (2023) 419P Aspire to ASCENT: Real-world outcomes from patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) treated with Sacituzumab govitecan (Saci) in a single academic institution. Abstracy 419P. *Annals of Oncology* 34:S359.
66. Afzal F, Aiman W, Zahoor H, Bajwa AR, Kazmi SH, Anwar A, Anwar MY, Rashid S, Zubair H, Kashif T, Ashar Ali M. (2023) Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in triple-negative and HER-2 positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Breast Disease* 42(1):121–136.
67. Kathpalia M, Sharma A, Kaur N. (2024) Sacituzumab Govitecan as a Second-Line Treatment in Relapsed/Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 58(1):44–53.
68. Leung JH, Tai Y-S, Wang S-Y, Tsung-Chin H, Yip Fion H-T, Chan AL, Yu-Chen H. (2023) Comparative Efficacy and safety of new targeted therapies and immunotherapies for metastatic triple negative breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 22(3):243–252.
69. Hammershøj Madsen AM, Løvendahl Eefsen RH, Nielsen D, Kümler I. (2024) Targeted Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *The Breast Journal* 2024(1):9083055.
70. Shi M, Li Z, Wang T, Wang M, Liu Z, Zhao F, Ren D, Zhao J. (2024) Third-line Treatment for Metastatic Triple-negative Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *American Journal of Clinical Oncology* 47(2):91.
71. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf) (29.5.2024).
72. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf) (29.5.2024).
73. EMA. (2021) Trodelvy. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy> (22.12.2021).
74. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Trodelvy (sacituzumab govitecan). (31.5.2024).
75. EMA. (2020) 5-Fluorouracil (i.v.), capecitabine and tegafur containing products: Pre-treatment testing to identify DPD-deficient patients at increased risk of severe toxicity. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing_en.pdf).
76. URPL. (2020) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Produkty zawierające 5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (PD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Fluorouracyl%20i%20pochodne.pdf>.
77. EMA. (2020) EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine / EMA/229267/2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf).
78. PRAC. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 23–26 listopada 2020 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020_pl.pdf).
79. FDA. (2021) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Xeloda (capecitabine). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=614> (31.5.2024).
80. MHRA. (2014) Capecitabine: risk of severe skin reactions - discontinue treatment. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/capecitabine-risk-of-severe-skin-reactions-discontinue-treatment> (10.1.2022).
81. PRAC. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf).
82. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 August 2023. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf) (31.5.2024).
83. PRAC. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf).
84. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
85. WHO. (2021) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.



86. EMA. (2023) ChPL Trodelvy. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf) (29.5.2024).
87. EMA. (2024) ChPL Capecitabine Teva. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/capecitabine-teva-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/capecitabine-teva-epar-product-information_pl.pdf) (29.5.2024).
88. ChPL Gemsol. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-05-26\\_19\\_05\\_11\\_\\_smpc\\_pl\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-05-26_19_05_11__smpc_pl_clean.pdf) (29.5.2024).
89. ChPL Vinorelbine Accord. (29.5.2024).
90. Kesireddy M, Elsayed L, Shostrom VK, Agarwal P, Asif S, Yellala A, Krishnamurthy J. (2024) Overall Survival and Prognostic Factors in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A National Cancer Database Analysis. *Cancers* 16(10):1791.
91. Celik A, Berg T, Jensen M-B, Jakobsen E, Nielsen HM, Kümler I, Glavicic V, Jensen JD, Knoop A. (2023) Real-World Survival and Treatment Regimens Across First- to Third-Line Treatment for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 17:11782234231203292.
92. Twelves C, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet PJ, Akerele CE, Seegobin S, Wanders J, Cortes J. (2010) A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *JCO* 28(18\_suppl):CRA1004–CRA1004.
93. Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, Cheng Y, Ouyang Q, Wang X, Chen Z, Hiraiwa M, Saito K, Funasaka S, Xu B. (2019) Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 112:57–65.
94. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. (2015) Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 33(6):594–601.
95. IC50 - an overview. Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/ic50> (15.12.2021).
96. Brenner A, Pandey R, Chiou J, Floyd J, Surapreneni P, Kaklamani V, Lathrop K, Crownover R, Tiziani S. (2021) Abstract PD13-05: Delivery and activity of SN-38 by sacituzumab govitecan in breast cancer brain metastases. San Antonio Breast Cancer Symposium ® December 8 11, 2020.

# 14. Spis tabel, rysunków i wykresów

## TABELE

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.....	14
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	20
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla SAC i CTH wg skali Cochrane (RoB2).....	25
Tabela 5.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT .....	28
Tabela 6.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT .....	28
Tabela 7.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT .....	30
Tabela 8.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC populacji ITT .....	30
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT .....	32
Tabela 10.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT .....	32
Tabela 11.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT .....	33
Tabela 12.	Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC .....	33
Tabela 13.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC.....	34
Tabela 14.	TRAE $\geq 3$ . stopnia dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – dłuższy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 25 lutego 2021 roku) .....	35
Tabela 15.	TEAE ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz $\geq 3$ . stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – dłuższy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 25 lutego 2021 roku) .....	36
Tabela 16.	Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC .....	39
Tabela 17.	Czas do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC.....	40
Tabela 18.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	41
Tabela 19.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	42
Tabela 20.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	42
Tabela 21.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	43
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	43
Tabela 23.	Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	50
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych SAC – wyniki badań efektywności rzeczywistej .....	51
Tabela 25.	Zgon występujący u pacjentów leczonych SAC – wyniki badań efektywności rzeczywistej .....	54
Tabela 26.	Ocena korzyści klinicznej SAC w badaniu ASCENT .....	57
Tabela 27.	Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych.....	60
Tabela 28.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne .....	62
Tabela 29.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 26 maja 2024 roku) [84] .....	66

Tabela 30.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO (stan na 26 maja 2024 roku) [85]	67
Tabela 31.	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa SAC, KAP, GEM oraz WIN	68
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej	75
Tabela 33.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	85
Tabela 34.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase	85
Tabela 35.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	86
Tabela 36.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków	87
Tabela 37.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia	89
Tabela 38.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCENT na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	103
Tabela 39.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej SAC cz.1	106
Tabela 40.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej SAC cz.2	108
Tabela 41.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej SAC cz.3	112
Tabela 42.	Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej SAC cz.1	114
Tabela 43.	Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej SAC cz.2	115
Tabela 44.	Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej SAC cz.3	115
Tabela 45.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC	117
Tabela 46.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC	118
Tabela 47.	Ekspozycja na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC	118
Tabela 48.	Dalsze leczenie pacjentów z grupy SAC po progresji choroby	119
Tabela 49.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs każdy lek z CTH w terapii TNBC w ocenie niezależnej komisji	119
Tabela 50.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs każdy lek z CTH w terapii w ocenie niezależnej komisji	120
Tabela 51.	Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs każdy lek z CTH w terapii TNBC	120
Tabela 52.	TRAE ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 11 marca 2020 roku)	123
Tabela 53.	TRAE 3. i 4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 11 marca 2020 roku)	124
Tabela 54.	TEAE 3. i 4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 11 marca 2020 roku)	126
Tabela 55.	TEAE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 11 marca 2020 roku)	127
Tabela 56.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE	132
Tabela 57.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	133

## RYSUNKI

Rysunekd 1.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	22
Rysunek 2.	Schemat badania ASCENT	26

## WYKRESY

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – dłuższy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 25 lutego 2021 roku)	29
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – krótszy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 11 marca 2020 roku)	29

Wykres 3.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – dłuższy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 25 lutego 2021 roku).....	30
Wykres 4.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC w populacji ITT – krótszy okres obserwacji ( <i>cut-off</i> 11 marca 2020 roku).....	31
Wykres 5.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Hanna 2024).....	44
Wykres 6.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Reinisch 2023).....	45
Wykres 7.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Loirat 2023).....	45
Wykres 8.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Kalinsky 2024).....	46
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (De Moura 2024).....	46
Wykres 10.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Caputo 2024).....	47
Wykres 11.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Hanna 2024).....	47
Wykres 12.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Reinisch 2023).....	48
Wykres 13.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Loirat 2023).....	48
Wykres 14.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Kalinsky 2024).....	48
Wykres 15.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (De Moura 2024).....	49
Wykres 16.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Caputo 2024).....	49
Wykres 17.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC.....	117
Wykres 18.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC.....	118

## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 33.  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1. aktualizacja	2. aktualizacja
#1	sacituzumab	127	327	401
#2	sacituzumab [MeSH Terms]	0	0	0
#3	'IMMU-132'	122	321	395
#4	'IMMU 132'	122	321	395
#5	IMMU132	26	30	30
#6	'GS-0132'	0	0	0
#7	'GS 0132'	6	10	11
#8	GS-0132	0	0	0
#9	'hRS7-SN-38'	1	1	1
#10	'hRS7 SN 38'	5	7	7
#11	hRS7SN38	1	1	1
#12	Trodelvy	129	336	411
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	<b>137</b>	350	428
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 Filters: from 2021/11/15 - 3000/12/12	x	<b>222</b>	x
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 Filters: from 2024/4/1 - 3000/12/12	x	x	<b>85</b>
<b>Data przeszukania: 18 listopada 2021 roku</b>				
<b>Data 1. aktualizacji: 3 kwietnia 2024 roku</b>				
<b>Data 2. aktualizacji: 28 sierpnia 2024 roku</b>				

Tabela 34.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1. aktualizacja	2. aktualizacja
#1	sacituzumab AND [embase]/lim	379	1258	1533
#2	'sacituzumab'/exp AND [embase]/lim	362	1197	1468
#3	'immu-132' AND [embase]/lim	140	191	197
#4	'immu 132' AND [embase]/lim	140	191	197

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1. aktualizacja	2. aktualizacja
#5	immu132 AND [embase]/lim	80	97	98
#6	'gs-0132' AND [embase]/lim	0	0	0
#7	'gs 0132' AND [embase]/lim	0	0	0
#8	gs0132 AND [embase]/lim	0	0	0
#9	'hrs7-sn-38' AND [embase]/lim	9	9	9
#10	'hrs7 sn 38' AND [embase]/lim	9	9	9
#11	hrs7sn38 AND [embase]/lim	8	8	8
#12	trodelvy AND [embase]/lim	32	130	146
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	<b>399</b>	1284	1560
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND [15-11-2021]/sd	x	<b>912</b>	x
	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND [01-04-2024]/sd	x	x	<b>289</b>
<b>Data przeszukania: 18 listopada 2021 roku</b>				
<b>Data 1. aktualizacji: 3 kwietnia 2024 roku</b>				
<b>Data 2. aktualizacji: 28 sierpnia 2024 roku</b>				

Tabela 35.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1. aktualizacja	2. aktualizacja
#1	sacituzumab	42	136	164
#2	'immu-132'	16	28	28
#3	'immu 132'	18	31	31
#4	immu132	3	3	3
#5	'gs-0132'	0	0	0
#6	'gs 0132'	8	8	9
#7	gs0132	0	0	0
#8	'hrs7-sn-38'	0	0	0
#9	'hrs7 sn 38'	0	0	0
#10	hrs7sn38	2	2	2
#11	trodelvy	3	7	7
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	<b>53</b>	149	178
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 with Cochrane Library publication date from Nov 2021 to present	x	<b>90</b>	x
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 with Cochrane Library publication date from Apr 2024 to present	x	x	<b>26</b>

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1. aktualizacja	2. aktualizacja
		Data przeszukania: 18 listopada 2021 roku		
		Data 1. aktualizacji: 3 kwietnia 2024 roku		
		Data 2. aktualizacji: 28 sierpnia 2024 roku		

## A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 36.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ aktualizacji
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
ASCO – American Society of Clinical Oncology <a href="https://ascopubs.org/">https://ascopubs.org/</a>	Sacituzumab Trodelvy	160 (6)/ 66 (0) 6 (0) / 3 (1)	23.05.2024/ 28.08.2024
ESMO – The European Society for Medical Oncology <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Sacituzumab Trodelvy	28 (1)/ 102 (9)/ 19 (0) 4 (0)/ 7 (0)/ 0 (0)	25.11.2021/ 23.05.2024/ 28.08.2024
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Sacituzumab Trodelvy	1 (0)/ 7 (0) 3 (0)/ 3 (0)	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
Polskie Towarzystwo do Badań nad Rakiem Piersi <a href="http://www.rakpiersi.org.pl/">http://www.rakpiersi.org.pl/</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	0	23.05.2024 28.08.2024
<b>Konferencje naukowe</b>			
AACR Annual Meeting – American Association for Cancer Research <a href="https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs">https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (6)	23.05.2024 28.08.2024
Advanced Breast Cancer – International Consensus Conference <a href="https://www.abc-lisbon.org/">https://www.abc-lisbon.org/</a> <a href="https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/71/suppl/S1">https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/71/suppl/S1</a> <a href="https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/59/suppl/S1">https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/59/suppl/S1</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (1)	23.05.2024 28.08.2024
Annual SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium <a href="https://www.sabcs.org/Resource-Library">https://www.sabcs.org/Resource-Library</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (1)	23.05.2024 28.08.2024
European Breast Cancer Conference <sup>a</sup> <a href="https://event.eortc.org/ebcc14/">https://event.eortc.org/ebcc14/</a> <a href="https://event.eortc.org/ebcc13/">https://event.eortc.org/ebcc13/</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (1)	23.05.2024 28.08.2024
ASCO Meetings <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Sacituzumab Trodelvy	56 (3)/ 160 (6)/ 165 (1) 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0)	25.11.2021/ 23.05.2024/ 28.08.2024 28.08.2024



Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ aktualizacji
<b>ESMO Meeting Resources</b> <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Sacituzumab in Meeting Resources Trodelvy in Meeting Resources	42 (4)/ 10 (0) 3 (1)/ 0 (0)	23.05.2024/ 28.08.2024 28.08.2024
<b>European Cancer Summit</b> <a href="https://www.europeancancer.org/summit">https://www.europeancancer.org/summit</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	0	23.05.2024 28.08.2024
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
<b>NICE</b> <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Sacituzumab Trodelvy	1 (0)/ 9 (1) 0/ 3 (1)	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
<b>FDA</b> <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Sacituzumab Trodelvy	52 (1)/ 42 (1) 46 (0)/ 42 (0)	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
<b>EMA</b> <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Sacituzumab Trodelvy	28 (1)/ 5 (1) 8 (1)/ 2 (1)	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	Sacituzumab Trodelvy	38 (1)/ 96 (1) 16 (1)/ 49 (1)	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
<b>Rejestr badań EMA</b> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Sacituzumab Trodelvy	9 (1)/ 20 (1) 0/ 12 (0)	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
<b>Gilead</b> <a href="https://www.gileadclinicaltrials.com/">https://www.gileadclinicaltrials.com/</a>	Sacituzumab Trodelvy	12 (0)/ 18 (0) 5 (0)/ 0	25.11.2021/ 23.05.2024 28.08.2024
<b>Gilead Conference Materials and Publications</b> <a href="https://www.askgileadmedical.com/conferences/">https://www.askgileadmedical.com/conferences/</a> <a href="https://www.askgileadmedical.com/publications/">https://www.askgileadmedical.com/publications/</a>	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (9)	23.05.2024 28.08.2024

a) Dostępne są jedynie materiały konferencyjne z lat 2023 oraz 2024.

## Aneks B. Badania wykluczone z analizy

Tabela 37.  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
<b>Przeszukanie podstawowe</b>						
1.	Adams 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibody-drug conjugates in the breast cancer treatment landscape.	Adams, E; Wildiers, H; Neven, P; Punie, K	ESMO Open. 2021 Aug;6(4):100204. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100204. Epub 2021 Jul 2.
2.	Altundag 2021	INNE	List edytorski (brak wyników dla SAC)	Histologic subtypes in chemotherapy vs. sacituzumab sovitecan groups might affect progression-free and overall survival in metastatic triple-negative breast cancer.	Altundag, Kadri	J BUON. 2021 May-Jun;26(3):1174-1175.
3.	Bardia 2015a	METODYKA	Badanie nierandomizowane	IMMU-132, a new antibody-drug conjugate (ADC) against Trop-2, as a novel therapeutic for patients with relapsed/refractory, metastatic, triple-negative breast cancer (TNBC): Results from Phase I/II clinical trial (NCT01631552)	Bardia, A.; Starodub, A.; Moroose, R.L.; Mayer, I.A.; Diamond, J.R.; Chuang, E.; Govindan, S.V.; Sharkey, R.M.; Maliakal, P.; Wegener, W.A.; Hamburger, S.A.; Ocean, A.J.; Goldenberg, D.M.; Vahdat, L.T.	Cancer Research. 2015;75:
4.	Bardia 2015b	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Therapy of refractory/relapsed metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) with an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate (ADC), sacituzumab govitecan (IMMU-132): Phase I/II clinical experience	Bardia, A.; Vahdat, L.T.; Diamond, J.R.; Starodub, A.; Moroose, R.L.; Isakoff, S.J.; Ocean, A.J.; Berlin, J.; Messersmith, W.A.; Thomas, S.S.; Wilhelm, F.; Wegener, W.A.; Maliakal, P.P.; Sharkey, R.M.; Goldenberg, D.M.; Mayer, I.A.	Journal of Clinical Oncology. 2015;33:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Bardia 2016a	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Safety and efficacy of anti-Trop-2 antibody drug conjugate, sacituzumab govitecan (IMMU-132), in heavily pretreated patients with TNBC	Bardia, A.; Diamond, J.R.; Mayer, I.A.; Starodub, A.N.; Moroosse, R.L.; Isakoff, S.J.; Ocean, A.J.; Guarino, M.J.; Berlin, J.D.; Messersmith, W.A.; Thomas, S.S.; O'Shaughnessy, J.A.; Kalinsky, K.; Maurer, M.; Chang, J.C.; Forero, A.; Traina, T.; Gucalp, A.; Wilhelm, F.; Wegener, W.A.; Maliakal, P.; Sharkey, R.M.; Goldenberg, D.M.; Vahdat, L.T.	Cancer Research. 2016;76:
6.	Bardia 2016b	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Therapy of relapsed/refractory metastatic triplenegative breast cancer (mTNBC) with an antiTrop2SN38 antibodydrug conjugate (ADC), sacituzumab govitecan (IMMU132): Phase II results	Bardia, A.; Diamond, J.R.; Messersmith, W.A.; Mayer, I.A.; Isakoff, S.J.; Abramson, V.G.; Berlin, J.; Starodub, A.; O'Shaughnessy, J.; Kalinsky, K.; Moroosse, R.L.; Shah, N.C.; Juric, D.; Shapiro, G.; Guarino, M.J.; Ocean, A.J.; Wilhelm, F.; Sharkey, R.M.; Goldenberg, D.M.; Vahdat, L.T.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
7.	Bardia 2017	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Sacituzumab govitecan (IMMU132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate (ADC) for the treatment of relapsed/refractory, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Updated results	Bardia, A.; Diamond, J.R.; Mayer, I.A.; Isakoff, S.J.; Abramson, V.; Starodub, A.N.; O'Shaughnessy, J.; Kalinsky, K.; Moroosse, R.; Shah, N.; Juric, D.; Shapiro, G.I.; Guarino, M.; Ocean, A.J.; Messersmith, W.A.; Berlin, J.D.; Wegener, W.A.; Sharkey, R.M.; Goldenberg, D.M.; Vahdat, L.T.	Cancer Research. 2017;77:
8.	Bardia 2018a	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibodydrug conjugate, as a 3rd-line therapeutic option for patients with relapsed/refractory metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): efficacy results	Bardia A; Vahdat LT; Diamond J; Kalinsky K; O'Shaughnessy J; Moroosse RL; Isakoff SJ; Tolaney SM; Santin AD; Abramson V; et al.	Cancer research. 2018;78:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
9.	Bardia 2018b	INNE	Opis metodyki badania ASCENT	A phase III, randomized trial of sacituzumab govitecan (IMMU-132) vs treatment of physician choice (TPC) for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)	Bardia A; Rugo HS; Horne H; Wegener WA; Goldenberg DM; O'Shaughnessy J	Cancer research. 2018;78:
10.	Bardia 2019b	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.	Bardia, Aditya; Mayer, Ingrid A; Vahdat, Linda T; Tolaney, Sara M; Isakoff, Steven J; Diamond, Jennifer R; O'Shaughnessy, Joyce; Moroosse, Rebecca L; Santin, Alessandro D; Abramson, Vandana G; Shah, Nikita C; Rugo, Hope S; Goldenberg, David M; Sweidan, Ala M; Iannone, Robert; Washkowitz, Sarah; Sharkey, Robert M; Wegener, William A; Kalinsky, Kevin	N Engl J Med. 2019 Feb 21;380(8):741-751. doi: 10.1056/NEJMoa1814213
11.	Bardia 2021b	METODYKA	Praca poglądowa	A plain language summary of the ASCENT study: Sacituzumab Govitecan for metastatic triple-negative breast cancer.	Bardia, Aditya; Hurvitz, Sara A; Rugo, Hope S; Brufsky, Adam; Cortes, Javier; Loibl, Sibylle; Piccart, M; Cowden, Janice; Spears, Patty; Carey, Lisa A	Future Oncol. 2021 Oct 1;17(30):3911-3924. doi: 10.2217/fon-2021-0868. Epub 2021 Sep 1.
12.	Bardia 2021c	INNE	Analiza dodatkowa badania ASCENT przedstawiająca wyniki w zależności od poziomów poszczególnych biomarkerów	Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer.	Bardia, A; Tolaney, S M; Punie, K; Loirat, D; Oliveira, M; Kalinsky, K; Zelnak, A; Aftimos, P; Dalenc, F; Sardesai, S; Hamilton, E; Sharma, P; Recalde, S; Gil, E C; Traina, T; O'Shaughnessy, J; Cortes, J; Tsai, M; Vahdat, L; DiÁ@ras, V; Carey, L A; Rugo, H S; Goldenberg, D M; Hong, Q; Olivo, M; Itri, L M; Hurvitz, S A	Ann Oncol. 2021 Sep;32(9):1148-1156. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.002. Epub 2021 Jun 8.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
13.	Bardia 2021d	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial.	Bardia, A; Messersmith, W A; Kio, E A; Berlin, J D; Vahdat, L; Masters, G A; Moroose, R; Santin, A D; Kalinsky, K; Picozzi, V; O'Shaughnessy, J; Gray, J E; Komiya, T; Lang, J M; Chang, J C; Starodub, A; Goldenberg, D M; Sharkey, R M; Maliakal, P; Hong, Q; Wegener, W A; Goswami, T; Ocean, A J	Ann Oncol. 2021 Jun;32(6):746-756. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.005. Epub 2021 Mar 16.
14.	Burki 2017	METODYKA	Praca poglądowa	Sacituzumab govitecan activity in advanced breast cancer.	Burki, Talha Khan	Lancet Oncol. 2017 May;18(5):e246. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30232-2. Epub 2017 Mar 23.
15.	Cipriano 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Emerging Therapeutic Drugs in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.	Cipriano, A; Mesquita, Alexandra	Breast Cancer (Auckl). 2021 Mar 22;15:11782234211002491. doi: 10.1177/11782234211002491. eCollection 2021.
16.	Diana 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Triple-Negative Breast Cancers: Systematic Review of the Literature on Molecular and Clinical Features with a Focus on Treatment with Innovative Drugs	Diana, A.; Franzese, E.; Centonze, S.; Carlino, F.; Corte, C.M.D.; Ventriglia, J.; Petrillo, A.; De Vita, F.; Alfano, R.; Ciardiello, F.; Orditura, M.	Current Oncology Reports. 2018;20:
17.	Fleming 2021	METODYKA	Praca poglądowa	Sacituzumab Govitecan for Treatment of Refractory Triple-Negative Metastatic Breast Cancer.	Fleming, Patrick J Jr; Karpio, Sylvia; Lombardo, Nicholas	J Adv Pract Oncol. 2021 Sep;12(7):747-752. doi: 10.6004/jadpro.2021.12.7.8. Epub 2021 Sep 1.
18.	Hurvitz 2021	INNE	Analiza dodatkowa badania ASCENT przedstawiająca wyniki w zależności od poziomów poszczególnych biomarkerów	Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer	Hurvitz SA; Tolaney SM; Punie K; Loirat D; Oliveira M; Kalinsky K; Zelnak A; Aftimos P; Dalenc F; Sardesai S; et al.	Cancer research. 2021;81:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
19.	Kalinsky 2019	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Safety and efficacy of sacituzumab govitecan (anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate) as a 3rd-line therapeutic option for treatment-refractory HER2-negative metastatic breast cancer (HER2Neg mBC)	Kalinsky, K.; Isakoff, S.J.; Tolaney, S.M.; Juric, D.; Mayer, I.A.; Vahdat, L.T.; Diamond, J.R.; O'Shaughnessy, J.; Moroosse, R.L.; Santin, A.D.; Shah, N.C.; Abramson, V.; Goldenberg, D.M.; Sharkey, R.M.; Washkowitz, S.A.; Wegener, W.A.; Iannone, R.; Bardia, A.	Cancer Research. 2019;79:
20.	Kalinsky 2020	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial.	Kalinsky, K; Diamond, J R; Vahdat, L T; Tolaney, S M; Juric, D; O'Shaughnessy, J; Moroosse, R L; Mayer, I A; Abramson, V G; Goldenberg, D M; Sharkey, R M; Maliakal, P; Hong, Q; Goswami, T; Wegener, W A; Bardia, A	Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1709-1718. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.004. Epub 2020 Sep 15.
21.	Lorenz 2021	INNE	Język publikacji: publikacja w języku niemieckim	Sacituzumab Govitecan in metastatic, triple-negative breast cancer	Lorenz, J.	Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2021;81:843
22.	Olivier 2022	METODYKA	Praca pogładowa	Sacituzumab govitecan in metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Four design features in the ASCENT trial potentially favored the experimental arm	Olivier, T.; Prasad, V.	Translational Oncology. 2022;15:
23.	Pervan 2021	INNE	Język publikacji: publikacja w języku niemieckim	Significant improvement of overall survival with sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer	Pervan, M.; Krawczyk, N.; Hanker, L.; BÄLndgen, N.; Rody, A.; Banys-Paluchowski, M.	Onkologe. 2021;27:1131-1136
24.	Schreiber 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Tackling metastatic triple-negative breast cancer with sacituzumab govitecan.	Schreiber, Anna R; Andress, Michelle; Diamond, Jennifer R	Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Dec;21(12):1303-1311. doi: 10.1080/14737140.2021.1993065. Epub 2021 Oct 22.



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
25.	Seligson 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Sacituzumab Govitecan-hzjy: An Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Refractory, Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer.	Seligson, John M; Patron, Alexandra M; Berger, Michael J; Harvey, R Donald; Seligson, Nathan D	Ann Pharmacother. 2021 Jul;55(7):921-931. doi: 10.1177/1060028020966548. Epub 2020 Oct 17.
26.	Sidaway 2021	METODYKA	Praca pogładowa	Sacituzumab govitecan is safe and effective.	Sidaway, Peter	Nat Rev Clin Oncol. 2021 Jul;18(7):400. doi: 10.1038/s41571-021-00523-y.
27.	Sidaway 2021	METODYKA	Praca pogładowa	Sacituzumab govitecan improves OS.	Sidaway, Peter	Nat Rev Clin Oncol. 2021 Jun;18(6):322. doi: 10.1038/s41571-021-00516-x.
28.	Spring 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities.	Spring, Laura M; Nakajima, Erika; Hutchinson, Jennifer; Viscosi, Elene; Blouin, Gayle; Weekes, Colin; Rugo, Hope; Moy, Beverly; Bardia, Aditya	Oncologist. 2021 Oct;26(10):827-834. doi: 10.1002/onco.13878. Epub 2021 Jul 10.
29.	Stirrups 2019	METODYKA	Praca pogładowa	Sacituzumab govitecan-hzjy for triple-negative breast cancer.	Stirrups, Robert	Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4):e194. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30074-9. Epub 2019 Feb 28.
30.	Tetsch 2021	INNE	Język publikacji: publikacja w języku niemieckim	Triple-negative breast cancer: Sacituzumab govitecan prolongs progression-free survival in the metastatic stage of disease	Tetsch, L.	Arzneimitteltherapie. 2021;39:251-252
31.	Vikas 2021	INNE	Opis analizy dodatkowej badania ASCENT (brak wyników)	Impact of UGT1A1 status on the safety profile of sacituzumab govitecan in the phase 3 ASCENT study in patients with metastatic triple-negative breast cancer	Vikas P; Cady N; Knobbe J; Hoang J; Yadav M; Curry M; Cherwin C; Sugg S; Phadke S; Filardo E; et al.	Cancer research. 2021;81:
32.	Zeichner 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer	Zeichner, S.B.; Terawaki, H.; Gogineni, K.	Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2016;10:25-36



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
<b>Aktualizacja przeszukania</b>						
33.	Albert 2023	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Brak wystarczających informacji dotyczących metodyki przeprowadzenia przeglądu	PP169 Efficacy of sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review	Albert, N.; Sabran, M.Z.; Zebua, A.; Rubismo, K.Y.; Mokal, E.W.; Kurniawan, A.	ESMO Open. 2023;8:
34.	Ali 2023	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Brak wystarczających informacji dotyczących metodyki przeprowadzenia przeglądu	Efficacy of antibody-drug conjugates in breast cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials	Ali, M.A.; Aiman, W.; Afzal, F.; Zahoor, H.; Kazmi, S.H.; Anwar, A.; Bajwa, A.R.; Maroules, M.; Guron, G.K.; Shaaban, H.S.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:e13113
35.	Bardia 2021e	INNE	Wywiad dotyczący badania ASCENT (brak wyników innych niż w publikacjach do badania)	New Data for Sacituzumab Govitecan-hziy in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	Bardia, A.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2021;19:723-725
36.	Goncalves 2024	INNE	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego dotycząca programu wczesnego dostępu do leków (w tym SAC) w Portugalii. Brak wyników dotyczących SAC	81P Early access program: The reality of a Portuguese oncology center	Goncalves, L.; Lopes, C.; Torres, S.; Costa, L.	ESMO Open. 2024;9:
37.	Khalid 2022	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Brak wystarczających informacji dotyczących metodyki przeprowadzenia przeglądu.	Efficacy of sacituzumab govitecan based regimen in triple-negative breast cancer: A systematic review	Khalid, F.; Kashyap, R.; Singh, V.; Tayyeb, M.; Jaan, A.; Mohan, G.; Meghal, T.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
38.	NA 2021	INNE	Analiza dodatkowa badania ASCENT przedstawiająca wyniki w zależności od poziomów poszczególnych biomarkerów	Biomarker Evaluation in the Phase 3 ASCENT Study of Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	NA	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2021;19:6-7
39.	NA 2022	INNE	Język publikacji: publikacja w języku niemieckim	Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer: Information on therapy management	NA	Oncology Research and Treatment. 2022;45:1-8
40.	Rizzo 2023	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Brak wystarczających informacji dotyczących metodyki przeprowadzenia przeglądu	Sacituzumab govitecan versus chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis on safety outcomes	Rizzo, A.; Rinaldi, L.; Massafra, R.; Cusmai, A.; Guven, D.C.; La Forgia, D.; Latorre, A.; Giotta, F.	Annals of Oncology. 2023;34:S356
41.	Rozenblit 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Sacituzumab govitecan: ascending the treatment algorithm in triple negative breast cancer.	Rozenblit, Mariya; Lustberg, Maryam B	Ann Transl Med. 2022 Apr;10(7):390. doi: 10.21037/atm-22-484.
42.	Singh 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Exposure-response analyses of sacituzumab govitecan (SG) efficacy and safety in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).	Singh, I.; Sathe, A.G.; Singh, P.; Diderichsen, P.M.; Fauchet, F.; Maringwa, J.; Pierrillas, P.; Phan, S.-C.; Girish, S.; Othman, A.A.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
43.	Suzuki 2023	POPULACJA	Przegląd systematyczny oceniający profil bezpieczeństwa koniugatów przeciwciało-lek (ADC) w leczeniu przeciwnowotworowym. Do przeglądu włączono badanie ASCENT, jednak analiza wyników jest zbiorcza, obejmująca wspólnie różne ADC w różnych populacjach chorych	Toxicity profiles of antibody-drug conjugates for anticancer treatment: a systematic review and meta-analysis	Suzuki, Y.; Zhou, S.; Ota, Y.; Harrington, M.; Miyagi, E.; Takagi, H.; Kuno, T.; Wright, J.D.	JNCI Cancer Spectrum. 2023;7:
44.	Thill 2023	INNE	Język publikacji: publikacja w języku niemieckim	Trop-2 as target: Real-world data confirm efficacy of sacituzumab govitecan for mTNBC	Thill, M.	Breast Care. 2023;18:318-319

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
45.	Tiscoski 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Real-world data on triple-negative breast cancer in Latin America and the Caribbean	Tiscoski, K.A.; Giacomazzi, J.; Rocha, M.S.; GÅ¶ssling, G.; Werutsky, G.	ecancermedalscience. 2023;17:
46.	Wong 2023	POPULACJA	Badanie efektywności rzeczywistej SAC wśród pacjentów z TNBC oraz rakiem piersi HR+ o określonym genotypie UGT1A1	UGT1A1 â—28/â—28 genotype and risk of toxicity and disease progression in breast cancer patients treated with sacituzumab govitecan-hziy	Wong, M.; Behrendt, C.E.; Yu, W.; Bosserman, L.D.; Lavasani, S.M.; Patel, N.; Sedrak, M.S.; Stewart, D.B.; Waisman, J.R.; Yuan, Y.; Mortimer, J.E.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:1033
47.	Zhang 2024	POPULACJA	Przegląd systematyczny oceniający profil bezpieczeństwa (częstość występowania zmęczenia) u pacjentów leczonych koniugatami przeciwciało-lek (ADC) w raku piersi. Do przeglądu włączono SAC analizowany łącznie dla populacji TNBC i z rakiem piersi HR+	Incidence of antibody-drug conjugate-related fatigue in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis.	Zhang, Hengheng; Shen, GuoShuang; Yang, Ping; Li, Jinming; Li, Zitao; Liu, Zhen; Wang, Miao Zhou; Zhao, Fuxing; Ren, Dengfeng; Liu, Zhilin; Zhao, Jiuda; Zhao, Yi	Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Feb 23;196:104292. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104292.

# Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

## C.1. Badanie kliniczne ASCENT

ASCENT				
<p>Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SAC z CTH (GEM, KAP, WIN lub ERB). Pierwotna analiza wyników skuteczności badania (<i>Primary analysis</i>) obejmowała pacjentów bez przerzutów do mózgu (<i>BMNeg population</i>). Analiza ITT obejmowała zarówno pacjentów z przerzutami, jak i bez przerzutów do mózgu.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono 2 analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana (zakres) okresu obserwacji: SAC 10,6 mies., CTH 6,3 mies., cut-off: 11 marca 2020 roku,</li> <li>• mediana (zakres) okresu obserwacji dla SAC 11,2 mies. (0,3–30,8), dla CTH 6,3 mies. (0–29,4), cut-off: 25 lutego 2021 roku (dane obejmujące wyniki po zamknięciu bazy danych, które uwzględniają wyniki dla 17 pacjentów po zakończeniu badania, którzy oczekiwali na przejście do innego badania klinicznego)<sup>e</sup></li> </ul>				
Kryteria włączenia				
<p>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat; 2) Stan sprawności 0–1 wg ECOG; 3) Przewidywana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące; 4) Histologiczne lub cytologicznie potwierdzony TNBC (&lt;1% ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz ujemny status HER2 określony na podstawie hybrydyzacji in-situ); 4) Mierzalna choroba w stadium przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym; 5) Choroba przerzutowa udokumentowana poprzez CT oraz MRI (ocena oparta na kryteriach RECIST1.1); rezonans magnetyczny mózgu wymagany jedynie u osób ze stwierdzonymi wcześniej przerzutami do mózgu; 6) Pacjenci ze stabilnymi<sup>a</sup> od <math>\geq 4</math> tygodni przerzutami do mózgu stwierdzonymi na podstawie MRI (maksymalnie 15% populacji włączonej do analizy ITT); 7) Dozwolone stosowanie niskich dawek kortykosteroidów (<math>\leq 20</math> mg prednizonu/prednizolonu lub jego ekwiwalentu) jeżeli dawki były stabilne przez 4 tygodnie przed włączeniem do badania; 8) Opomość lub nawrót po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach standardowej CTH stosowanych w leczeniu nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi; 9) brak maksymalnej liczby wcześniej stosowanych linii leczenia lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej z progresją występującą w ciągu 12 miesięcy od adiuwantowej lub neoadiuwantowej terapii; 10) Wcześniejsze stosowanie taksanów (w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji taksanów pacjent musiał stosować <math>\geq 1</math> cykl leczenia taksoidami); 11) Dozwolone wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP u pacjentów z mutacją BRCA1/BRCA2 (leczenie inhibitorami PARP mogło być uwzględnione jako wcześniejsza linia leczenia); 12) Odpowiednie parametry laboratoryjne: (hemoglobina <math>&gt; 9</math>g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii <math>&gt; 1500/\text{mm}^3</math>, liczba płytek krwi <math>&gt; 100\ 000/\text{mm}^3</math>, klirens kreatyniny <math>&gt; 60</math> ml/min, bilirubina <math>\leq 1,5</math> x górna granica normy (GGN), aminotransferaza asparaginianowa/alaninowa <math>\leq 2,5</math>xGGN lub <math>\leq 5</math>xGGN (w przypadku przerzutów do wątroby) i albumina surowicy <math>\geq 3</math> g/dl); 13) Wyleczenie wszystkich występujących wcześniej zdarzeń niepożądanych stopnia <math>\leq 1</math> (w przypadku łysienia i neuropatii obwodowej stopnia <math>\leq 2</math> (pacjenci z neuropatią obwodową stopnia 2. nie mogli otrzymać winorelbiny); 14) Wcześniejsze leczenie raka zakończone <math>\leq 2</math> tygodnie przed randomizacją, w tym chemioterapia, terapia hormonalna, radioterapia i poważny zabieg operacyjny (uprzednia terapia przeciwciałami zakończona w ciągu 3 tygodni); 15) W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym zobowiązanie do stosowania skutecznej antykoncepcji w okresie badania oraz przez 3 miesiące po zakończeniu badania</p>				
Kryteria wykluczenia				
<p>1) Pacjenci z przerzutami wyłącznie do kości; 2) Kobiety w ciąży i kobiety karmiące; 3) Zespół Gilberta; 4) Pozytywny wynik testu na HIV; 4) Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub zakażenie C; 5) Niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub zastoinowa niewydolność serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; 6) Czynna przewlekła obturacyjna choroba płuc lub przewlekła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego choroba układu oddechowego występująca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; 7) Przypadki znacznego krwawienia, niedrożności jelit lub perforacja przewodu pokarmowego występujące w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 8) Zakażenie wymagające zastosowania antybiotyków w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania; 9) Czynna przewlekła lub przebyta choroba zapalna jelit; 10) Wcześniejsze stosowanie irynotekanu; 11) Szybkie pogorszenie stanu zdrowia podczas badań kwalifikacyjnych (np. znaczna zmiana stanu sprawności, <math>\geq 20\%</math> spadek albuminy surowicy lub niestabilne objawy bólowe wymagające leczenia przeciwbólowego); 12) Występowanie innych medycznych lub psychicznych schorzeń uniemożliwiających udział w badaniu</p>				
POPULACJA				
POPULACJA	Populacja ITT (wszyscy pacjenci) <sup>b</sup>		Populacja pacjentów bez przerzutów do mózgu	
	SAC	CTH	SAC	CTH

ASCENT					
Liczebność grup		267	262	235	233
Liczebność grup wg stosowanego schematu CTH		nd	GEM:15% KAP:13% WIN: 20% ERB:53%	nd	GEM:12% KAP:13% WIN: 20% ERB:54%
Wiek w latach: mediana (zakres)		54,0 (27–82)	53 (27–81)	54 (29–82)	53 (27–81)
Odsetek pacjentów (%)	<50 lat	36%	34%	bd	bd
	51–64 lat	46%	46%	bd	bd
	≥65 lat	18%	20%	bd	bd
Płeć żeńska (%)		99%	100%	99%	100%
Rasa biała (%)		81%	77%	80%	78%
Współczynnik BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)		27,0 (6,6)	26,7 (6,1)	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45%	41%	46%	42%
	1	55%	59%	54%	58%
TNBC w momencie diagnozy raka piersi (%)	TAK	72%	69%	70%	67%
	NIE	28%	31%	30%	33%
Status mutacji BRCA1/BRCA2 (%)	Pozytywny	7%	9%	7%	8%
	Negatywny	56%	56%	57%	54%
Liczba poprzednich linii leczenia systemowego, mediana (zakres)		4 (2–17)	4 (2–14)	3 (1–16) <sup>c</sup>	3 (1–12) <sup>c</sup>
Rodzaj poprzedniej terapii (%)	Adiuwantowa	60%	56%	bd	bd
	Neoadiuwantowa	45%	48%	bd	bd
	Leczenie choroby przerzutowej	97%	99%	bd	bd
	Leczenie choroby lokalnie zaawansowanej	4%	2%	bd	bd
Liczba poprzednich linii CTH (%)	2–3	69%	69%	71%	70%
	>3	31%	31%	29%	30%
Lokalizacja przerzutów	Płuco	49%	44%	46%	42%
	Wątroba	40%	44%	42%	43%
	Pachowe węzły chłonne	22%	30%	24%	31%
	Kości	23%	24%	20%	24%
Rodzaj wcześniej stosowanej CTH	taksoidy	100%	100%	100%	100%
	antracykliny	81%	83%	81%	83%
	cyklofosfamid	83%	82%	82%	82%
	karboplatyna	61%	68%	63%	69%
	kapecytabina	64%	70%	63%	68%
Rodzaje wcześniej	inhibitory PARP	bd	bd	7%	8%



ASCENT	
stosowanych innych leków	inhibitory PD-1 lub PD-1L 30% 28% 29% 26%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	SAC CTH (GEM, KAP, WIN, ERB)
Dawkowanie	<p>SAC w dawce 10 mg/kg i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GEM w dawce 800–1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1., 8., 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia</li> <li>KAP w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> <li>WIN w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu</li> <li>ERB w dawce 1,23 mg/m<sup>2</sup> (Europa) lub 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Ameryka Północna) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> </ul>
Okres leczenia	<p>Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, przerwania terapii z innego powodu lub zgonu</p> <p>Mediana leczenia (zakres):            CTH: 1,3 mies. (0–15,3), w tym:            GEM: 1,4 mies. (0,2–8,1)            KAP: 1,2 mies. (0,3–10,6)            WIN: 1,0 mies. (0,03–11,5)            ERB: 1,6 mies. (0,03–15,3)</p>
Okres obserwacji	<p>Mediana (zakres) okresu obserwacji dla cut-off: 11 marca 2020 roku: SAC 10,6 mies., CTH 6,3 mies.            Mediana (zakres) okresu obserwacji dla cut-off: 25 lutego 2021 roku: SAC 11,2 mies. (0,3–30,8), CTH 6,3 mies. (0–29,4).<sup>f</sup></p>
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leki paliatywne i/lub wspomagające, takie jak bisfosfoniany lub denozumab i/lub procedury (np. radioterapia, operacja) były dozwolone według uznania badacza,</li> <li>Jeśli radioterapia paliatywna została uznana za niezbędną w leczeniu przerzutów do mózgu, leczenie zostało przerwane na 1 tydzień przed zabiegiem przez 2 tygodnie po zabiegu, o ile paliatywna radioterapia nie była wskazana w przypadku progresji choroby (skutkującej przerwaniem leczenia),</li> <li>Zalecono premedykację w celu zapobiegania reakcjom na infuzję lekami przeciwgorączkowymi, blokerami H1 i H2. Możliwe leczenie doustnymi i dożylnymi kortykosteroidami (50 mg hydrokortyzonu lub jego ekwiwalentu),</li> <li>Leki do zapobiegania/leczenia nudności i wymiotów wywołanych CTH zalecane w połączeniu z 2 lub 3 lekami (np. deksametazon z antagonistą receptora 5-HT3 lub antagonistą receptora NK1),</li> <li>W przypadku biegunki wywołanej SAC zalecono natychmiastowe rozpoczęcie podawania loperamidu (4 mg na początku, a następnie 2 mg na epizod; maksymalnie 16 mg/dobę, wraz ze środkami podtrzymującymi), które przerwano 12 godzin po ustąpieniu biegunki,</li> <li>Pacjenci doświadczający odpowiedzi cholinergicznnej (np. skurcze brzucha, biegunka, ślinotok) premedykacja (np. atropiną) do kolejnych cykli leczenia,</li> <li>Pacjenci doświadczający neutropenii po podaniu SAC: podanie czynników wzrostu i/lub przetoczenie krwi według uznania badacza. Neutropenia była leczona poprzez zmniejszenie dawki podawanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), chociaż nie zalecano stosowania G-CSF profilaktycznie przy pierwszej dawce</li> </ul>
Uwagi	Crossover z grupy CTH do SAC nie był dozwolony
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority

ASCENT		
I-rzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu oceniane przez niezależną zaślepioną komisję	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (2–3 vs >3), obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta lokalizacji). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak. Badanie miało charakter otwarty	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) oraz mITT (pacjenci bez przerzutów do mózgu) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Populacja ITT		
Utrata z badania, n/N (%)	<p>SAC: Nieotrzymanie planowanego leczenia: :9/267 (3%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem:241/258 (90%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby: 222/267 (83%)</li> <li>• Wycofanie zgody: 5/267 (2%)</li> <li>• Decyzja lekarza: 3/267 (1%)</li> <li>• Zgon: 1/267 (&lt;1%)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane: 10/267 (4%)</li> </ul> <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 185/267 (69%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgon: 174/267 (65%)</li> <li>• Wycofanie zgody:8/267 (3%)</li> <li>• Utrata w okresie obserwacji: 3/267 (1%)</li> </ul>	<p>CTH: Nieotrzymanie planowanego leczenia: 38/262 (15%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem:224/224 (100%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby: 184/262 (70%)</li> <li>• Wycofanie zgody: 18/262 (7%)</li> <li>• Decyzja lekarza: 5/262 (2%)</li> <li>• Zgon: 4/262 (2%)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane lub nieakceptowalny poziom toksyczności : 9/262 (4%)</li> <li>• Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tygodnie: 4/262 (2%)</li> </ul> <p>Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 228/262 (69%). Przyczyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgon: 197/262 (75%)</li> <li>• Wycofanie zgody:27/262 (10%)</li> <li>• Utrata w okresie obserwacji: 4/262 (2%)</li> </ul>
	Populacja bez przerzutów do mózgu	
	<p>SAC: Nieotrzymanie planowanego leczenia: :7/235 (3%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem: 213/228 (93%). Progresja choroby: 199/235 (77%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 4/235 (2%)</li> <li>• Decyzja lekarza: 3/235 (1%)</li> <li>• Zgon: 1/235 (&lt;1%)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane: 6/235 (2%)</li> </ul>	<p>CTH: Nieotrzymanie planowanego leczenia: 32/233 (14%)</p> <p>Zaprzestanie terapii ogółem:201/201 (100%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby: 166/233 (71%)</li> <li>• Wycofanie zgody: 17/233 (7%)</li> <li>• Decyzja lekarza: 4/233 (2%)</li> <li>• Zgon: 4/233 (2%)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane lub nieakceptowalny poziom toksyczności: 8/233 (3%)</li> <li>• Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tygodnie: 2/233 (1%):</li> </ul>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie



<b>ASCENT</b>		
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji oraz badacza<sup>d</sup></li> <li>• Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji oraz badacza</li> <li>• Całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie niezależnej komisji oraz badacza</li> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w ocenie niezależnej komisji</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> <li>• Jakość życia</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST1.1</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 5.</li> <li>• Jakość życia: kwestionariusz EORTC-QLQ-C30</li> </ul>	
<b>Lokalizacja badania</b>	Badanie wieloośrodkowe (Belgia, Francja, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania)	
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	

CT – tomografia komputerowa (ang. *Computed tomography*); IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*)

MRI – rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic resonance imaging*); nd – nie dotyczy

a) Stabilne przerzuty do mózgu definiowane jako: wcześniejsze leczenie radioterapeutycznie, chirurgicznie lub stereotaktycznie; stabilny lub zmniejszający rozmiar, stabilne podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne;  $\geq 2$  tygodnie od odstawienia leków przeciwpadaczkowych; leczenie (jeśli konieczne) stałą lub zmniejszającą dawką kortykosteroidów  $\geq 2$  tygodnie przed randomizacją.

b) Dane dotyczące charakterystyki populacji ITT pochodzą z raportu EMA.

c) Wykluczono linie leczenia adiuwantowego.

d) Punkt oceniany przez badacza traktowany jako analiza wrażliwości (dane zawarte w raporcie EMA).

e) Dane z raportu EMA oraz publikacji Bardia 2024.

f) Dane obejmujące wyniki po zamknięciu bazy danych, które uwzględniają wyniki dla 17 pacjentów po zakończeniu badania, którzy oczekiwali na przejście do innego badania klinicznego), na podstawie raportu EMA oraz publikacji Bardia 2024.

**Tabela 38.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCENT na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	ASCENT
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	SAC Komparator: CTH
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji bez przerzutów do mózgu oceniane przez niezależną zaslepioną komisję
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,41 [0,32; 0,52]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<input checked="" type="checkbox"/>	• <b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	• Protokół badania
<input type="checkbox"/>	• Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	• Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	• Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do mózgu, liczby wcześniejszych terapii (2–3 vs >3) oraz lokalizacji ośrodka (Ameryka Północna vs reszta). Alokacja do grup za pomocą IWRS	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (ocena pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów bez przerzutów do mózgu)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT (ocena pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów bez przerzutów do mózgu)	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiona	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar punktu końcowego był obiektywny (ocena przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.)	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## C.2. Badania efektywności rzeczywistej

Tabela 39.  
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej SAC cz.1.

Charakterystyka	Alaklabi 2024	Arnedos 2023	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Fountzilias 2024
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności i toksyczności SAC u pacjentów z wcześniej leczonym przerzutowym TNBC	Ocena znaczenia prognostycznego ekspresji receptora androgenowego u pacjentów z TNBC leczonych SAC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena możliwości wykorzystania czynnika wzrostu w zapobieganiu neutropenii wywołanej stosowaniem SAC u pacjentów z TNBC	Ocena skuteczności i toksyczności trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) i SAC u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi
<b>Schematy leczenia</b>	SAC	SAC	SAC	SAC	SAC	SAC, T-DXd
<b>Typ badania</b>	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z wcześniej leczonym, przerzutowym TNBC,</li> <li>• leczeni SAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• leczeni SAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• leczeni SAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• leczeni SAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• leczeni SAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z zaawansowanym TNBC lub rakiem piersi HR+ HER-,</li> <li>• co najmniej jeden cykl T-DXd i/lub SAC w dowolnej linii leczenia<sup>e</sup></li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	• bd	• bd	• bd	• bd	• Pacjenci, którzy otrzymali tylko 1 dawkę SAC	• bd
<b>POPULACJA</b>						
<b>Liczebność grupy</b>	111	127	15	10	67	51 (łącznie TNBC i HR+HER2-) <sup>c,d</sup>
<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	58 (29 – 84)	51 (25 – 77)	50 (38 – 74)	bd	bd	bd
<b>Płeć żeńska (%)</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Rasa biała (%)</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	0					
	1	bd	bd	bd	bd	bd
	≥2					

Charakterystyka	Alaklabi 2024	Arnedos 2023	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Fountzilaz 2024
Liczba poprzednich linii leczenia systemowego: mediana (zakres)	2 (1–5)/3 (1–7) <sup>b</sup>	2 (0–11)	3 (1–7)	bd	bd	bd
Rodzaj poprzedniej terapii (%)	Immunoterapia – inhibitory punktów kontrolnych	54%	bd	40%	bd	bd
	Olaparyb	8%	bd	bd	bd	bd
	Terapia adiuwantowa	bd	bd	bd	10%	bd
	Leczenie choroby przerzutowej	bd	bd	bd	90%	bd
	Anracykliny	bd	bd	bd	100%	bd
	Taksany	bd	bd	bd	100%	bd
	Pochodne platyny	bd	bd	bd	100%	bd
Liczba poprzednich linii CTH (%)	1	bd	bd	bd	10% <sup>e</sup>	bd
	2	bd	bd	bd	50%	bd
	3	bd	bd	bd	bd	bd
	>3	59%	bd	60%	40%	bd
<b>INTERWENCJA</b>						
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Dawkowanie SAC	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Kointerwencje	bd	bd	G-CSF	bd	czynnik wzrostu	bd
<b>METODYKA</b>						
Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)	bd	10,4 mies. [8,3; 11,2] <sup>a</sup>	4,7 mies. (2,6–7,7)	8,5 mies. (2,7–13,8)	bd	23,2 mies. (bd)
Zaprzestanie udziału w badaniu (%)	12% <sup>f</sup>	bd	bd	10% <sup>f</sup>	bd	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	Wieloośrodkowe (Francja)	Jednośrodkowe (Słowenia)	Jednośrodkowe (Portugalia)	Wieloośrodkowe (USA)	Wieloośrodkowe (Grecja)



Charakterystyka	Alaklabi 2024	Arnedos 2023	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Fountzilaz 2024
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• ORR,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii (częstość występowania neutropenii i stosowanie czynnika wzrostu (profilaktyka p. neutropenii))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>
Sponsor badania	bd	brak	bd	bd	bd	bd
Ocena NICE	4	4	4	3	5	5

G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów

a) Mediana [95%CI].

b) U pacjentów, u których PR i SD były najlepszą odpowiedzią/u pacjentów z PD.

c) Dostępne są wyniki dla pacjentów leczonych SAC.

d) Charakterystyka dotyczy populacji łączonej – pacjentów z TNBC i rakiem piersi HR+HER2-, leczonych SAC.

e) Dotyczy pacjenta po CTH w leczeniu adiuwantowym.

f) Zaprzestanie udziału w badaniu z powodu AE.

Tabela 40.  
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej SAC cz.2

Charakterystyka	Hanna 2023a	Hanna 2024	Kalinsky 2024	Loirat 2023	Reinisch 2023	Walsh 2023
Cel badania	Ocena wpływu omińnięcia dawki antagonisty H2 na częstość występowania reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych SAC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC
Schematy leczenia	SAC	SAC	SAC	SAC	SAC	SAC
Typ badania	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z TNBC leczeni SAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC, który otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę SAC,</li> <li>• Po <math>\geq 2</math> liniach CTH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• Po <math>\geq 2</math> liniach leczenia (jedna linia mogła być w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC leczeni SAC w ramach wczesnego dostępu do terapii (przed rejestracją leku w Niemczech) oraz po rejestracji leku<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC, leczeni SAC</li> </ul>

Charakterystyka	Hanna 2023a	Hanna 2024	Kalinsky 2024	Loirat 2023	Reinisch 2023	Walsh 2023	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	• bd	• bd	• Pacjenci, u których w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem leczenia zdiagnozowano jakikolwiek inny nowotwór pierwotny (z wyłączeniem nowotworów skóry innych niż czerniak, bez przerzutów)	• bd	• Pacjenci z innymi wcześniej występującymi nowotworami <sup>d</sup>	• bd	
<b>POPULACJA</b>							
<b>Liczebność grupy</b>	30	132	230	103	43	126	
<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	bd	56 (28–91)	60 [49; 69] <sup>b</sup>	55 (26–89)	57 (32–76)	52 (27–86) <sup>a</sup>	
<b>Płeć żeńska (%)</b>	bd	99%	100%	100%	bd	bd	
<b>Rasa biała (%)</b>	bd	bd	63%	bd	bd	bd	
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>		29%				
	<b>1</b>	bd	58%	81%	bd	bd	
	<b>≥2</b>		13%	17%			
<b>Liczba poprzednich linii leczenia systemowego: mediana (zakres)</b>	bd	2 (bd)	2 [1; 3] <sup>b</sup> , 4 [2; 5] uwzględniając leczenie (neo)adiuwantowe	2 (1–10)	2 (1–6)	2 (0–8)	
<b>Rodzaj poprzedniej terapii (%)</b>	<b>Inhibitory anty-PD-1/PD-L1</b>	bd	bd	48%	28%	42%	44%
	<b>Inhibitory PARP</b>	bd	bd	7%	6%	9%	15%
	<b>Taksany</b>	bd	bd	80%	bd	88%	94%
	<b>Antracykliny</b>	bd	bd	42%	bd	bd	73%
	<b>Pochodne platyny</b>	bd	bd	47% (karboplatyna)	bd	63%	60%
	<b>Erybulina</b>	bd	bd	bd	bd	30%	bd
	<b>Gemcytabina</b>	bd	bd	bd	bd	33%	bd

Charakterystyka	Hanna 2023a	Hanna 2024	Kalinsky 2024	Loirat 2023	Reinisch 2023	Walsh 2023	
Kapecytabina	bd	bd	53%	bd	bd	61%	
Inhibitory aromatazy	bd	bd	bd	bd	16%	bd	
Inhibitory CDK4/6	bd	bd	bd	bd	19%	bd	
Inhibitory mTOR	bd	bd	bd	bd	7%	bd	
Inhibitory VEGF	bd	bd	bd	bd	19%	bd	
Liczba poprzednich linii CTH (%)	1	bd	28%	33%	64%	bd	bd
	2	bd	31%	28%		bd	bd
	3	bd		19%	36%	bd	bd
	>3	bd	41%	20%		bd	bd
<b>INTERWENCJA</b>							
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	bd	3,8 [2,1; 7,0] <sup>b</sup>	3,4 mies. (0,3–15,4)	bd	bd	
Dawkowanie SAC	bd	bd	10,0 [9,8; 10,1] mg/kg <sup>b,f</sup>	bd	10 mg/kg w dniu 1. i dniu 8. 21-dniowego cyklu	bd	
Kointerwencje	bd	bd	G-CSF	bd	bd	bd	
<b>METODYKA</b>							
Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)	bd	bd	7,2 mies. (bd)	9,6 mies. (bd)	12,9 mies. (6,6–19,2)	bd	
Zaprzestanie udziału w badaniu (%)	bd	5% <sup>e</sup>	91%	76%	7% <sup>e</sup>	bd	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Wielka Brytania)	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania)	Wieloośrodkowe (USA)	Jednoośrodkowe (Francja)	Jednoośrodkowe (Niemcy)	Jednoośrodkowe (USA)	

Charakterystyka	Hanna 2023a	Hanna 2024	Kalinsky 2024	Loirat 2023	Reinisch 2023	Walsh 2023
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii (odsetek pacjentów z reakcją nadwrażliwości, częstość stosowania antagonistów H2 (profilaktyka p. nadwrażliwości))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• TTNTD,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• ORR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• CBR (CR/PR/SD)</li> </ul>
<b>Sponsor badania</b>	The Royal Marsden NHS Foundation Trust	bd	Gilead Sciences, Inc	brak	brak	brak
<b>Ocena NICE</b>	4	4	6	4	4	3

\*mediana (IQR).

G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów

a) W momencie diagnozy.

b) Mediana [IQR].

c) Szczegółowe kryteria włączenia do badania, obejmujące zarówno pacjentów włączanych do leczenia przed, jak i po rejestracji terapii w Niemczech: 1) Pacjenci >18 lat, wyrażający świadomą zgodę na udział w badaniu, 2) TNBC potwierdzony histologicznie/cytologicznie na podstawie ostatniej biopsji lub próbki patologicznej tkanki, 3) Choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana, 4) Choroba mierzalna (z wyłączeniem choroby wyłączenie kości), 5) Stabilny stan OUN przez ≥4 tygodnie w badaniu MRI (jeżeli zdiagnozowano przerzuty do mózgu), 6) Nawrót lub oporność na leczenie po ≥2 liniach CTH, w tym ≥1 linii w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (zastosowanie inhibitora PARP u pacjentów z mutacją BRCA1/BRCA2 uznano za wcześniejszy standard CTH; wszyscy pacjenci musieli wcześniej otrzymać terapię taksanami, bez względu na stadium choroby), 7) ECOG: 0–2, 8) Wartości badań hematologicznych: hemoglobina >9 g/dl, ANC (bezwzględna liczba neutrofilii) >1500/mm<sup>3</sup>, płytki krwi >100 000/mm<sup>3</sup> bez transfuzji krwi i wspomaganie czynnikiem wzrostu <14 dni przed leczeniem, 9) Czynność nerek: klirens kreatyniny >60 ml/min, 10) Czynność wątroby: bilirubina ≤1,5\* IULN (instytucjonalna górna granica normy), ALT i AST ≤2,5\* IULN (lub ≤\* IULN w przypadku wykrytych przerzutów do wątroby), albumina w surowicy ≥3 g/dl, 11) Ustąpienie wszystkich AE z poprzednich terapii do ≤1 stopnia (dla łysienia i neutropatii obwodowej do ≤2 stopnia), 12) Brak leczenia przeciwnowotworowego przez ≤2 tygodnie (≤3 tygodnie w przypadku leczenia opartego na przeciwciałach), 13) Ryzyko zgonu z powodu TNBC w ciągu 6 miesięcy.

d) Szczegółowe kryteria wykluczenia z badania: 1) Kobiety w ciąży i karmiące piersią, 2) Kobiety w wieku rozrodczym lub płodni mężczyźni, którzy nie chcą stosować antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (6 miesięcy w przypadku mężczyzn), 3) Kobiety, które nie chcą zrezygnować z dawstwa komórek jajowych, kriokonserwacji komórek i zapłodnienia *in vitro* w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu, 4) Mężczyźni, którzy nie chcą zrezygnować z dawstwa nasienia i kriokonserwacji komórek w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu, 5) Zespół Gilberta, 6) Inne wcześniej występujące nowotwory złośliwe (poza rakiem skóry niebędącym czerniakiem lub rakiem *in situ* szyjki macicy) i PFS <3 lat, 7) Nosicielstwo wirusa HIV, 8) Nosicielstwo wirusa HBV lub HCV, 9) Stwierdzona w wywiadzie niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub zastoinowa niewydolność serca <6 miesięcy przed leczeniem lub klinicznie istotna arytmia serca wymagająca leczenia przeciwaritmicznego, 10) Klinicznie istotna POChP lub inna przewlekła choroba układu oddechowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w czasie <6 miesięcy przed leczeniem, 11) Klinicznie istotne krwawienia, niedrożność jelit lub perforacje przewodu pokarmowego w czasie <6 miesięcy przed leczeniem, 12) Infekcje wymagające antybiotykoterapii <1 tydzień przed leczeniem, 13) Aktywna przewlekła zapalna choroba jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), 14) Przyjęcie żywej szczepionki <30 dni przed leczeniem, 15) Wcześniejsza terapia irynotekanem, 16) Szybkie pogorszenie stanu przed leczeniem, np. istotna zmiana stanu sprawności, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy o ≥20%, niestabilne objawy bólowe wymagające modyfikacji leczenia przeciwbólowego, 17) Leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w dużych dawkach ≤2 tygodnie przed leczeniem, 18) Możliwość skorzystania z innych dostępnych opcji leczenia.

e) Zaprzeszanie udziału w badaniu z powodu AE.

f) Dane dla 170 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące podanej dawki leku i masy ciała na początku badania.

Tabela 41.  
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej SAC cz.3

Charakterystyka	Caputo 2024	De Moura 2024	Schaffer 2024	Singh 2024
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z przerzutami do mózgu	Ocena skuteczności i akceptowalności SAC u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi	Ocena skuteczności terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC
<b>Schematy leczenia</b>	SAC	SAC	SAC	SAC
<b>Typ badania</b>	retrospektywne	dwukierunkowe (dane zbierane retro- i prospektywnie), pacjenci włączeni prospektywnie	retrospektywne	retrospektywne
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• Po <math>\geq 2</math> liniach leczenia standardowym schematem CTH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutowym TNBC,</li> <li>• Po <math>\geq 2</math> liniach leczenia, przynajmniej jedna w leczeniu choroby zaawansowanej</li> </ul>	• bd	• pacjenci z przerzutowym TNBC
<b>Kryteria wykluczenia</b>	• Przyjmowanie SAC w ramach RCT	• bd	• bd	• bd
<b>POPULACJA</b>				
<b>Liczebność grupy</b>	57	99	29	21
<b>Wiek w latach: mediana (zakres)</b>	53 (25–75)	55 (26–89)	bd	bd (30–80)
<b>Płeć żeńska (%)</b>	100%	100%	bd	100%
<b>Rasa biała (%)</b>	bd	bd	bd	48%
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	0		bd	bd
	1	96%	80%	bd
	$\geq 2$	4%	17% <sup>a</sup>	bd
<b>Liczba poprzednich linii leczenia systemowego: mediana (zakres)</b>	3 (1–7)	2 (1–10)	3,6 (bd)	5,6**

Charakterystyka		Caputo 2024	De Moura 2024	Schaffer 2024	Singh 2024
Rodzaj poprzedniej terapii (%)	Inhibitory anty-PD-1/PD-L1	26%	28%	bd	bd
	Inhibitory PARP	7%	6%	bd	bd
	Taksany	bd	bd	bd	bd
	Antracykliny	bd	bd	bd	bd
	Pochodne platyny	bd	bd	bd	bd
	Erybulina	bd	bd	bd	bd
	Gemcytabina	bd	bd	bd	bd
	Kapecytabina	bd	bd	bd	bd
	Inhibitory aromatazy	bd	bd	bd	bd
	Inhibitory CDK4/6	bd	bd	bd	bd
	Inhibitory mTOR	bd	bd	bd	bd
	Inhibitory VEGF	bd	bd	bd	bd
Liczba poprzednich linii CTH (%)	1	bd	bd	bd	bd
	2	bd	bd	bd	bd
	3	bd	bd	bd	bd
	>3	bd	bd	bd	bd
<b>INTERWENCJA</b>					
Okres leczenia; mediana (zakres)		bd	3,4 mies.(bd)	4,2 mies. (bd)**	bd
Dawkowanie SAC		10 mg/kg raz w tygodniu, w 1. i 8. dniu 21-dniowych cykli leczenia	Dawka początkowa: 10 mg/kg, możliwa redukcja dawki w kolejnych cyklach	bd	bd
Kointerwencje		kortykosteroidy, antagoniści receptora 5-HT 3, antagoniści receptora NK-1, atropina, loperamid	bd	G-CSF	bd



Charakterystyka	Caputo 2024	De Moura 2024	Schaffer 2024	Singh 2024
<b>METODYKA</b>				
<b>Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)</b>	10,6 mies. [10,0; NE]*	9,7 mies. (bd)	bd	bd
<b>Zaprzestanie udziału w badaniu (%)</b>	bd	bd	bd	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Włochy)	Jednoośrodkowe (Francja)	Dwuośrodkowe (Niemcy)	Jednoośrodkowe (USA)
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• CR, PR, SD, PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• ORR,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• eksploracja czynników prognostycznych i predykcyjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• OS</li> </ul>
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences	brak	bd	brak
<b>Ocena NICE</b>	5	6	3	3

G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów; NE–nie podlegające ocenie (ang. *not-evaluable*)

\*Mediana [95% CI]

\*\*Średnia

a) Dane dla stanu sprawności 2 wg ECOG. Brak wyników oceny stanu sprawności dla 3 pacjentów.

**Tabela 42.**

**Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej SAC cz.1.**

Pytanie	Alaklabi 2024	Arnedos 2023	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Fountzilias 2024
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	0	0	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	0	0	1	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	0	0	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	1	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1

Pytanie	Alaklabi 2024	Arnedos 2023	Auprih 2023	Cabral 2023	Clark 2023	Fountzilias 2024
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	0	0	0	1
SUMA	4/8	4/8	4/8	3/8	5/8	5/8

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

**Tabela 43.**  
Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej SAC cz.2.

Pytanie	Hanna 2023a	Hanna 2024	Kalinsky 2024	Loirat 2023	Reinisch 2023	Walsh 2023
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0	1	1	0	0	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	1	0	1	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	0	0	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0	1	1	0	0
SUMA	4/8	4/8	6/8	4/8	4/8	3/8

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

**Tabela 44.**  
Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej SAC cz.3.

Pytanie	Caputo 2024	De Moura 2024	Schaffer 2024	Singh 2024
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	0	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0	0	0

Pytanie	Caputo 2024	De Moura 2024	Schaffer 2024	Singh 2024
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	0	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	1	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	1	0
SUMA	5/8	6/8	3/8	3/8

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt

# Aneks D. Pozostałe wyniki badania ASCENT

## D.1. Analiza w warstwach

### D.1.1. Progresa choroby

Tabela 45.

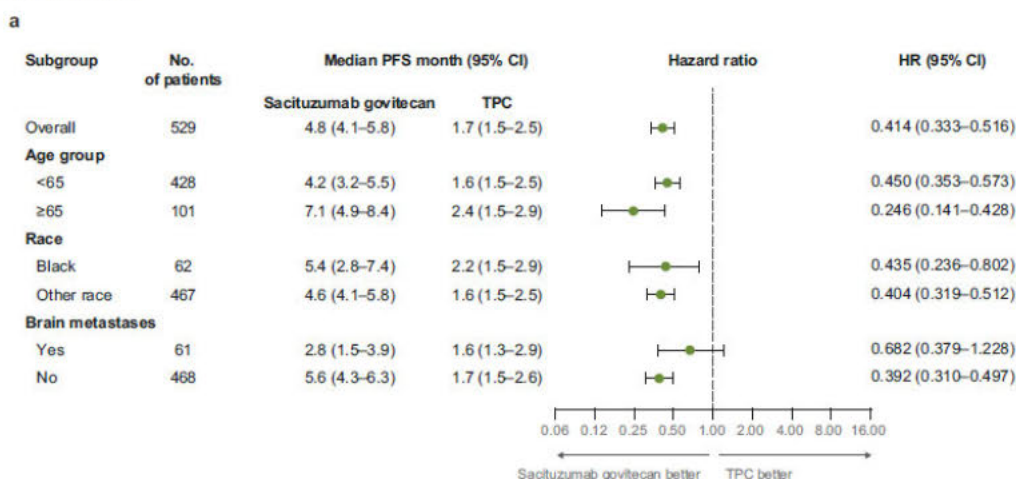
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Podgrupa	N	SAC vs CTH	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	529	0,44 [0,33; 0,52]	x
Wiek	<65 lat	0,45 [0,35; 0,57]	0,04
	≥65 lat	0,25 [0,14; 0,43]	
Rasa	Czarna	0,44 [0,24; 0,80]	0,772
	Inna	0,40 [0,32; 0,51]	
Przerzuty do mózgu	Tak	0,68 [0,38; 1,23]	0,09
	Nie	0,39 [0,31; 0,50]	

Dane pochodzą z publikacji Hurvitz 2024 (cut-off 25 lutego 2021 roku)

Wykres 17.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC



Źródło: Hurvitz 2024 [29] (cut-off 25 lutego 2021 roku)

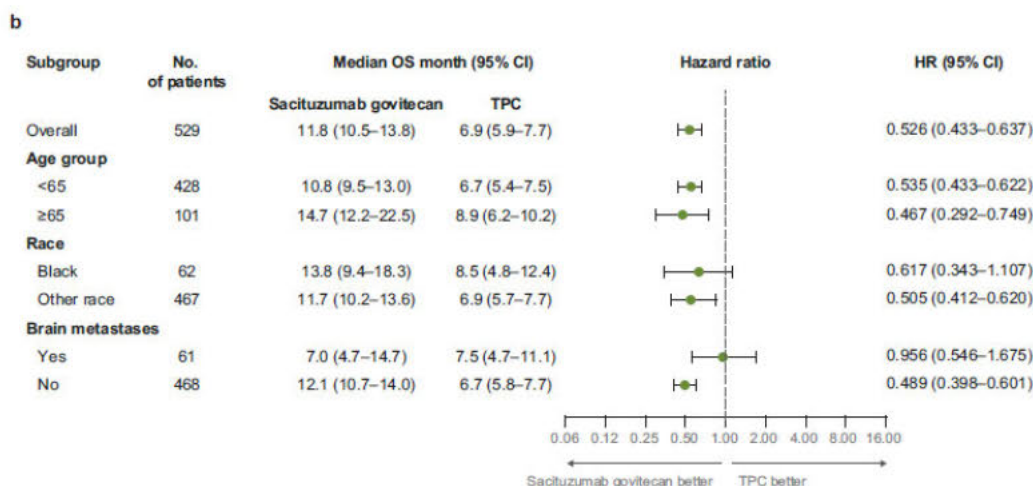
## D.1.2. Przeżycie całkowite

Tabela 46.  
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Podgrupa	N	SAC vs CTH	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	529	0,53 [0,43; 0,64]	x
Wiek	<65 lat	0,54 [0,43; 0,62]	0,577
	≥65 lat	0,47 [0,29; 0,75]	
Rasa	Czarna	0,62 [0,34; 1,10]	0,527
	Inna	0,51 [0,41; 0,62]	
Przerzuty do mózgu	Tak	0,96 [0,55; 1,68]	0,027
	Nie	0,49 [0,40; 0,60]	

Dane pochodzą z publikacji Hurvitz 2024 (cut-off 25 lutego 2021 roku)

Wykres 18.  
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC



Źródło: Hurvitz 2024 [29] (cut-off 25 lutego 2021 roku)

## D.2. Ekspozycja na leczenie

Tabela 47.  
Ekspozycja na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC

Punkt końcowy	SAC		CTH			
	N = 258	Ogółem N	ERB N = 122	KAP N = 22 <sup>a</sup>	GEM N = 31	WIN N = 43
Liczba otrzymanych cykli leczenia; mediana (zakres)	7,5 (1–33)	bd	3 (1–21)	2 (1–15)	2 (1–9)	2 (1–15)
Liczba otrzymanych dawek leku; mediana (zakres)	12,5 (1–65)	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	SAC		CTH			
	N = 258	Ogółem N	ERB N = 122	KAP N = 22 <sup>a</sup>	GEM N = 31	WIN N = 43
<b>Czas trwania leczenia; mediana (zakres)</b>	4,4 mies. (0,03–22,9)	1,3 mies. (0–15,3)	1,6 mies. (0,03–15,3)	1,2 mies. (0,3–10,6)	1,4 mies. (0,2–8,1)	1,0 mies. (0,03–11,5)

Mediana okresu obserwacji: SAC 10,6 mies., CTH 6,3 mies.

a) Brak danych dla 6 pacjentów otrzymujących KAP.

**Tabela 48.**  
Dalsze leczenie pacjentów z grupy SAC po progresji choroby

Rodzaj terapii	SAC
<b>Ogółem (jakakolwiek terapia otrzymana po progresji choroby)</b>	163/222 (73%)
Erybulina	70/222 (32%)
Karboplatyna	34/222 (15%)
Kapecytabina	34/222 (15%)
Gemcytabina	33/222 (15%)
Winorelbina	21/222 (9%)
<b>Doksorubicyna liposomalna</b>	21/222 (9%)
Paklitaksel	18/222 (8%)
Atezolizumab	15/222 (7%)
Nab-paklitaksel	14/222 (6%)

Dane pochodzą z publikacji Cortes 2022. Mediana okresu obserwacji: SAC 10,6 mies., CTH 6,3 mies. Dane dotyczą pacjentów, którzy zostali przydzieleni w procesie randomizacji do grupy SAC i zaprzestali terapii SAC z powodu progresji choroby. Pacjenci, którzy otrzymali więcej niż jeden lek byli wliczani jednokrotnie do każdej otrzymanej terapii.

## D.3. Analiza w podgrupach w zależności od rodzaju CTH

### D.3.1. Progresja choroby

**Tabela 49.**  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs każdy lek z CTH w terapii TNBC w ocenie niezależnej komisji

Lek	N	Mediana PFS [95% CI]
<b>Populacja ogólna<sup>a</sup></b>		
SAC	267	4,8 mies. [4,1; 5,8]
KAP	33	1,6 mies. [1,4; 2,4]
ERB	139	2,1 mies. [1,5; 2,8]
GEM	38	2,4 mies. [1,4; 2,9]
WIN	52	1,5 mies. [1,4; 2,5]
<b>Populacja pacjentów bez przerzutów do mózgu<sup>b</sup></b>		
SAC	235	5,6 mies. [4,3; 6,3]



Lek	N	Mediana PFS [95% CI]
KAP	31	1,6 mies. [bd; bd]
ERB	126	2,1 mies. [bd; bd]
GEM	29	2,7 mies. [bd; bd]
WIN	47	1,6 mies. [bd; bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Hurvitz 2024 (*cut-off* 25 lutego 2021 roku)

b) Dane pochodzą z publikacji O'Shaugjnessy 2021 (*cut-off* 11 marca 2020 roku).

### D.3.2. Przeżycie całkowite

Tabela 50.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs każdy lek z CTH w terapii w ocenie niezależnej komisji

Lek	N	Mediana [95% CI]
<b>Populacja ogólna<sup>a</sup></b>		
SAC	267	11,8 mies. [10,5; 13,8]
KAP	33	5,2 mies. [3,5; 8,6]
ERB	139	7,2 mies. [6,2; 8,2]
GEM	38	8,4 mies. [5,0; 9,4]
WIN	52	5,6 mies. [3,5; 6,7]
<b>Populacja pacjentów bez przerzutów do mózgu<sup>b</sup></b>		
SAC	235	12,1 mies. [10,7; 14,0]
KAP	31	5,2 mies. [bd; bd]
ERB	126	6,9 mies. [bd; bd]
GEM	29	8,4 mies. [bd; bd]
WIN	47	5,9 mies. [bd; bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Hurvitz 2024 (*cut-off* 25 lutego 2021 roku)

b) Dane pochodzą z publikacji O'Shaugjnessy 2021 (*cut-off* 11 marca 2020 roku)

### D.3.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 51.

Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs każdy lek z CTH w terapii TNBC

Punkt końcowy	Lek	n/N (%)
<b>Populacja ogólna<sup>a</sup></b>		
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	SAC	83/267 (31%)
	KAP	2/33 (6%)
	ERB	6/139 (4%)
	GEM	1/38 (3%)
	WIN	2/52 (4%)
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	SAC	10/267 (4%)

Punkt końcowy	Lek	n/N (%)
	KAP	0/33 (0%)
	ERB	2/139 (1%)
	GEM	0/38 (0%)
	WIN	0/52 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	SAC	73/267 (27%)
	KAP	2/33 (6%)
	ERB	4/139 (3%)
	GEM	1/38 (3%)
	WIN	2/52 (4%)
	SAC	96/267 (36%)
	KAP	8/33 (24%)
	ERB	39/139 (28%)
Stabilna choroba (SDi)	GEM	14/38 (37%)
	WIN	10/52 (19%)
	SAC	25/267 (9%)
	KAP	1/33 (3%)
Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.	ERB	4/139 (3%)
	GEM	3/38 (8%)
	WIN	2/52 (4%)
	SAC	108/267 (40%)
Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>a</sup>	KAP	3/33 (9%)
	ERB	10/139 (7%)
	GEM	4/38 (11%)
	WIN	4/52 (8%)
	SAC	65/267 (24%)
	KAP	13/33 (39%)
	ERB	57/139 (41%)
	GEM	9/38 (24%)
Progresja choroby (PD)	WIN	21/52 (40%)
	<b>Populacja pacjentów bez przerzutów do mózgu<sup>b</sup></b>	
	SAC	82/235 (35%)
	KAP	2/28 (7%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	ERB	6/112 (5%)
	GEM	1/23 (4%)
	WIN	2/38 (5%)
	SAC	10/235 (4%)
Całkowita odpowiedź (CR)	KAP	0/28 (0%)

Punkt końcowy	Lek	n/N (%)
	ERB	2/112 (2%)
	GEM	0/23 (0%)
	WIN	0/38 (0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	SAC	72/235 (31%)
	KAP	2/28 (7%)
	ERB	4/112 (4%)
	GEM	1/23 (4%)
	WIN	2/38 (5%)
Stabilna choroba (SDi)	SAC	81/235 (34%)
	KAP	7/28 (25%)
	ERB	30/112 (27%)
	GEM	8/23 (35%)
	WIN	8/38 (21%)
Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.	SAC	23/235 (10%)
	KAP	1/28 (4%)
	ERB	4/112 (4%)
	GEM	3/23 (13%)
	WIN	1/38 (3%)
Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>a</sup>	SAC	105/235 (45%)
	KAP	3/28 (11%)
	ERB	10/112 (9%)
	GEM	4/23 (17%)
	WIN	3/38 (8%)
Progresja choroby (PD)	SAC	54/235 (23%)
	KAP	13/28 (46%)
	ERB	52/112 (46%)
	GEM	4/31 (17%)
	WIN	20/43 (53%)

a) Definiowany jako CR+PR+SDi przez ≥ 6 mies.

b) Dane pochodzą z publikacji Hurvitz 2024 (*cut-off* 25 lutego 2021 roku)

c) Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off* 11 marca 2020 roku)

## D.4. Zdarzenia niepożądane – wyniki dla krótszego okresu obserwacji

Tabela 52.

TRAE ogółem raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji (cut-off 11 marca 2020 roku)

Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>				
Neutropenia	163/258 (63%)	96/224 (43%)	<b>1,47 [1,23; 1,76]</b>	<b>NNH = 4 [3; 8]</b>
Niedokrwistość	89/258 (34%)	54/224 (24%)	<b>1,43 [1,07; 1,91]</b>	<b>NNH = 9 [5; 43]</b>
Leukopenia	41/258 (16%)	25/224 (11%)	1,42 [0,90; 2,26]	0,05 [-0,01; 0,11]
Małopłytkowość	14/258 (5%)	25/224 (11%)	<b>0,49 [0,26; 0,91]</b>	<b>NNT = 18 [10; 130]</b>
Gorączka neutropeniczna	15/258 (6%)	5/224 (2%)	<b>2,95 [1,09; 7,97]</b>	<b>NNH = 23 [12; 168]</b>
<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b>				
Biegunka	153/258 (59%)	27/224 (12%)	<b>4,92 [3,41; 7,11]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
Nudności	147/258 (57%)	59/224 (26%)	<b>2,16 [1,70; 2,76]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
Wymioty	75/258 (29%)	23/224 (10%)	<b>2,83 [1,84; 4,36]</b>	<b>NNH = 5 [3; 8]</b>
Zaparcia	44/258 (17%)	32/224 (14%)	1,19 [0,79; 1,81]	0,03 [-0,04; 0,09]
Ból brzucha	29/258 (11%)	9/224 (4%)	<b>2,80 [1,35; 5,78]</b>	<b>NNH = 13 [8; 38]</b>
<b>Pozostałe zdarzenia</b>				
Zmęczenie	115/258 (45%)	68/224 (30%)	<b>1,47 [1,15; 1,87]</b>	<b>NNH = 7 [4; 17]</b>
Astenia	31/258 (12%)	23/224 (10%)	1,17 [0,70; 1,95]	0,02 [-0,04; 0,07]
Łysienie	119/258 (46%)	35/224 (16%)	<b>2,95 [2,12; 4,11]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
Zmniejszony apetyt	51/258 (20%)	32/224 (14%)	1,38 [0,92; 2,07]	0,05 [-0,01; 0,12]
Zaburzenia układu nerwowego	64/258 (25%)	53/224 (24%)	1,05 [0,76; 1,44]	0,01 [-0,07; 0,09]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	41/258 (16%)	17/224 (8%)	<b>2,09 [1,22; 3,58]</b>	<b>NNH = 12 [7; 37]</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	32/258 (12%)	28/224 (12%)	0,99 [0,62; 1,59]	-0,001 [-0,06; 0,06]
Zakażenia i infestacje	30/258 (12%)	22/224 (10%)	1,18 [0,70; 1,99]	0,02 [-0,04; 0,07]

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

Tabela 53.  
TRAE 3. i 4. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji (*cut-off* 11 marca 2020 roku)

Punkt końcowy	3. stopnia				4. stopnia			
	SAC	CTH	SAC vs CTH		SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>								
<b>Neutropenia</b>	88/258 (34%)	45/224 (20%)	<b>1,70 [1,24; 2,32]</b>	<b>NNH = 7 [4; 16]</b>	44/258 (19%)	29/224 (13%)	1,32 [0,85; 2,03]	0,04 [-0,02; 0,10]
<b>Niedokrwistość</b>	20/258 (8%)	11/224 (5%)	1,58 [0,77; 3,22]	0,03 [-0,01; 0,07]	0	0	x	x
<b>Leukopenia</b>	23/258 (9%)	10/224 (4%)	2,00 [0,97; 4,10]	0,04 [0,0005; 0,09]	3/258 (1%)	2/224 (1%)	1,30 [0,22; 7,72]	0,003 [-0,02; 0,02]
<b>Malopłytkowość</b>	2/258 (1%)	3/224 (1%)	0,58 [0,10; 3,43]	-0,01 [-0,02; 0,01]	3/258 (1%)	0	6,08 [0,32; 117,09]	0,01 [-0,004; 0,03]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	12/258 (5%)	4/224 (2%)	2,60 [0,85; 7,96]	0,03 [-0,002; 0,06]	3/258 (1%)	1/224 (<1%)	2,60 [0,27; 24,86]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
<b>Biegunka</b>	27/258 (10%)	27/224 (12%)	0,87 [0,53; 1,44]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0	0	x	x
<b>Nudności</b>	6/258 (2%)	1/224 (<1%)	5,21 [0,63; 42,94]	0,02 [-0,002; 0,04]	1/258 (<1%)	0	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Wymioty</b>	2/258 (1%)	1/224 (<1%)	1,74 [0,16; 19,02]	0,003 [-0,01; 0,02]	1/258 (<1%)	0	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Zaparcia</b>	0	0	x	x	0	0	x	x
<b>Ból brzucha</b>	3/258 (1%)	1/224 (<1%)	2,60 [0,27; 24,86]	0,01 [-0,01; 0,02]	0	0	x	x
<b>Pozostałe zdarzenia</b>								
<b>Zmęczenie</b>	8/258 (3%)	12/224 (5%)	0,58 [0,24; 1,39]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0	0	x	x
<b>Astenia</b>	2/258 (1%)	1/224 (<1%)	1,74 [0,16; 19,02]	0,003 [-0,01; 0,02]	0	0	x	x
<b>Łysienie</b>	0	0	x	x	0	0	x	x
<b>Zmniejszony apetyt</b>	4/258 (2%)	1/224 (<1%)	3,47 [0,39; 30,84]	0,01 [-0,01; 0,03]	0	0	x	x
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	1/258 (<1%)	5/224 (2%)	0,17 [0,02; 1,48]	-0,02 [-0,04; 0,002]	0	0	x	x

Punkt końcowy	3. stopnia				4. stopnia			
	SAC	CTH	SAC vs CTH		SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5/258 (2%)	1/224 (<1%)	4,34 [0,51; 36,88]	0,01 [-0,004; 0,03]	0	0	x	x
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0	3/224 (<1%)	0,12 [0,01; 2,39]	-0,01 [-0,03; 0,004]	0	0	x	x
Zakażenia i infestacje	6/258 (2%)	4/224 (2%)	1,30 [0,37; 4,56]	0,01 [-0,02; 0,03]	1/258 (<1%)	3/224 (1%)	0,29 [0,03; 2,76]	-0,01 [-0,03; 0,01]

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)



Tabela 54.

TEAE 3. i 4. stopnia raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji (*cut-off* 11 marca 2020 roku)

Punkt końcowy	3. stopnia				4. stopnia			
	SAC	CTH	SAC vs CTH		SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>								
<b>Neutropenia</b>	90/258 (35%)	46/224 (21%)	<b>1,70 [1,25; 2,31]</b>	<b>NNH = 6 [4; 15]</b>	44/258 (17%)	30/224 (13%)	1,27 [0,83; 1,95]	0,04 [-0,03; 0,10]
<b>Niedokrwistość</b>	24/258 (9%)	13/224 (6%)	1,60 [0,84; 3,07]	0,03 [-0,01; 0,08]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Leukopenia</b>	24/258 (9%)	11/224 (5%)	1,89 [0,95; 3,78]	0,04 [-0,001; 0,09]	3/258 (1%)	2/224 (1%)	1,30 [0,22; 7,72]	0,003 [-0,02; 0,02]
<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
<b>Biegunka</b>	29/258 (11%)	2/224 (1%)	<b>12,59 [3,04; 52,17]</b>	<b>NNH = 9 [6; 15]</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Nudności</b>	7/258 (3%)	1/224 (<1%)	6,08 [0,75; 49,02]	0,02 [0,001; 0,04]	1/258 (<1%)	0/224 (0%)	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Wymioty</b>	3/258 (1%)	3/224 (<1%)	0,87 [0,18; 4,26]	-0,002 [-0,02; 0,02]	1/258 (<1%)	0/224 (0%)	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Zaparcia</b>	1/258 (<1%)	1/224 (<1%)	0,87 [0,05; 13,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Ból brzucha</b>	7/258 (3%)	3/224 (<1%)	2,03 [0,53; 7,74]	0,01 [-0,01; 0,04]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	2/258 (<1%)	0/224 (0%)	4,34 [0,21; 90,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Pozostałe zdarzenia</b>								
<b>Zmęczenie</b>	11/258 (4%)	19/224 (8%)	0,50 [0,24; 1,03]	-0,04 [-0,09; 0,002]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Astenia</b>	4/258 (2%)	3/224 (<1%)	1,16 [0,26; 5,12]	0,002 [-0,02; 0,02]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Gorączka</b>	1/258 (<1%)	5/224 (2%)	0,17 [0,02; 1,48]	-0,02 [-0,04; 0,002]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Neuropatia obwodowa</b>	0/258 (0%)	2/224 (<1%)	0,17 [0,01; 3,60]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Łysienie</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Wysypka</b>	1/258 (<1%)	1/224 (<1%)	0,87 [0,05; 13,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Świąd</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Zmniejszony apetyt</b>	4/258 (2%)	2/224 (1%)	1,74 [0,32; 9,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Hypokaliemia</b>	7/258 (3%)	1/224 (<1%)	6,08 [0,75; 49,02]	0,02 [0,001; 0,04]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
<b>Hypomagnezemia</b>	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x

Punkt końcowy	3. stopnia				4. stopnia			
	SAC	CTH	SAC vs CTH		SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ból głowy	2/258 (<1%)	1/224 (<1%)	1,74 [0,16; 19,02]	0,003 [-0,01; 0,02]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Zawroty głowy	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Kaszel	0/258 (0%)	1/224 (<1%)	0,29 [0,01; 7,07]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Duszność	9/258 (3%)	11/224 (5%)	0,71 [0,30; 1,68]	-0,01 [-0,05; 0,02]	1/258 (<1%)	1/224 (<1%)	0,87 [0,05; 13,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia AST	7/258 (3%)	6/224 (3%)	1,01 [0,35; 2,97]	0,0003 [-0,03; 0,03]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Zwiększenie stężenia ALT	3/258 (1%)	2/224 (1%)	1,30 [0,22; 7,72]	0,003 [-0,02; 0,02]	0/258 (0%)	1/224 (<1%)	0,29 [0,01; 7,07]	
Ból pleców	3/258 (1%)	4/224 (2%)	0,65 [0,15; 2,88]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Ból stawów	1/258 (<1%)	0/224 (0%)	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]	1/258 (<1%)	0/224 (0%)	2,61 [0,11; 63,66]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia naczyniowe	5/258 (2%)	8/224 (4%)	0,54 [0,18; 1,63]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Bezsennaść	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	4/258 (2%)	2/224 (1%)	1,74 [0,32; 9,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3/258 (1%)	2/224 (1%)	1,30 [0,22; 7,72]	0,003 [-0,02; 0,02]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Zakażenia układu moczowego	1/258 (<1%)	1/224 (<1%)	0,87 [0,05; 13,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x	0/258 (0%)	0/224 (0%)	x	x

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TEAE - zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)

Tabela 55.

TEAE raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC – krótszy okres obserwacji (*cut-off* 11 marca 2020 roku)

Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>				
Neutropenia	165/258 (64%)	98/224 (44%)	<b>1,46 [1,23; 1,74]</b>	<b>NNH = 4 [3; 8]</b>
Niedokrwistość	102/258 (40%)	62/224 (28%)	<b>1,43 [1,10; 1,85]</b>	<b>NNH = 8 [4; 28]</b>
Leukopenia	43/258 (17%)	27/224 (12%)	1,38 [0,88; 2,16]	0,05 [-0,02; 0,11]

Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b>				
Biegunka	168/258 (65%)	38/224 (17%)	<b>3,84 [2,83; 5,20]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
Nudności	161/258 (62%)	68/224 (30%)	<b>3,88 [2,84; 5,31]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
Wymioty	86/258 (33%)	36/224 (16%)	<b>2,07 [1,47; 2,93]</b>	<b>NNH = 5 [4; 10]</b>
Zaparcia	96/258 (37%)	52/224 (23%)	<b>1,60 [1,20; 2,13]</b>	<b>NNH = 7 [4; 16]</b>
Ból brzucha	55/258 (21%)	18/224 (8%)	<b>2,65 [1,61; 4,38]</b>	<b>NNH = 7 [5; 13]</b>
Zapalenie jamy ustnej	26/258 (10%)	14/224 (6%)	1,61 [0,86; 3,01]	0,04 [-0,01; 0,09]
<b>Pozostałe zdarzenia niepożądane</b>				
Zmęczenie	133/258 (52%)	89/224 (40%)	<b>1,30 [1,06; 1,58]</b>	<b>NNH = 8 [4; 33]</b>
Astenia	40/258 (16%)	29/224 (13%)	1,20 [0,77; 1,87]	0,03 [-0,04; 0,09]
Gorączka	38/258 (15%)	32/224 (14%)	1,03 [0,67; 1,59]	0,004 [-0,06; 0,07]
Neuropatia obwodowa	24/258 (9%)	24/224 (11%)	0,87 [0,51; 1,49]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Łysienie	121/258 (47%)	36/224 (16%)	<b>2,92 [2,11; 4,04]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
Wysypka	32/258 (12%)	12/224 (5%)	<b>2,32 [1,22; 4,39]</b>	<b>NNH = 14 [8; 48]</b>
Świąd	26/258 (10%)	7/224 (3%)	<b>3,22 [1,43; 7,29]</b>	<b>NNH = 14 [8; 38]</b>
Zmniejszony apetyt	71/258 (28%)	46/224 (21%)	1,23 [0,79; 1,91]	0,03 [-0,03; 0,09]
Hipokaliemia	41/258 (16%)	29/224 (13%)	1,23 [0,79; 1,91]	0,03 [-0,03; 0,09]
Hypomagnezemia	32/258 (12%)	13/224 (6%)	<b>2,14 [1,15; 3,97]</b>	<b>NNH = 15 [8; 64]</b>
Ból głowy	46/258 (18%)	28/224 (13%)	1,43 [0,92; 2,20]	0,05 [-0,01; 0,12]
Zawroty głowy	26/258 (10%)	16/224 (7%)	1,41 [0,78; 2,56]	0,03 [-0,02; 0,08]
Kaszel	61/258 (24%)	40/224 (18%)	1,32 [0,93; 1,89]	0,06 [-0,01; 0,13]
Duszność	43/258 (17%)	47/224 (21%)	0,79 [0,55; 1,15]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Zwiększenie stężenia AST	29/258 (11%)	27/224 (12%)	0,93 [0,57; 1,53]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Zwiększenie stężenia ALT	27/258 (10%)	22/224 (10%)	1,07 [0,62; 1,82]	0,01 [-0,05; 0,06]
Ból pleców	42/258 (16%)	31/224 (14%)	1,18 [0,77; 1,80]	0,02 [-0,04; 0,09]
Ból stawów	32/258 (12%)	16/224 (7%)	1,74 [0,98; 3,08]	<b>NNH = 19 [9; 8855]</b>
Zaburzenia naczyniowe	50/258 (19%)	45/224 (20%)	0,96 [0,67; 1,38]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Bezsenna	29/258 (11%)	11/224 (5%)	<b>2,29 [1,17; 4,48]</b>	<b>NNH = 15 [9; 64]</b>
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	28/258 (11%)	20/224 (9%)	1,22 [0,70; 2,10]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28/258 (11%)	15/224 (7%)	1,62 [0,89; 2,96]	0,04 [-0,01; 0,09]
Zakażenia układu moczowego	33/258 (13%)	18/224 (8%)	1,59 [0,92; 2,75]	0,05 [-0,01; 0,10]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	31/258 (12%)	7/224 (3%)	3,84 [1,73; 8,56]	<b>NNH = 11 [7; 23]</b>

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TEAE - zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)

# Aneks E. Formularze do oceny wiarygodności badań

## E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	I <sup>o</sup> punkt końcowy: <input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
<input type="text"/>	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	• Protokół badania
<input type="checkbox"/>	• Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	• Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	• Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		

#### DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		

#### OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## E.2. Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS, gdzie pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS (PFS ≤6 mies.)

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>BADANIE:</b>		
<b>GRADE 3</b>		
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥1,5 mies.		
<b>GRADE 2</b>		
HR ≤ 0,65 ALE zysk < 1,5 mies.		
<b>GRADE 1</b>		
HR > 0,65		
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		
<b>Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczeniaa</b>		



Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?		
Czy badanie zakończono wcześniej z uwagi na wykazanie w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?		
<b>Toksyczność leczenia</b>		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%		
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%		
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%		
ciężkiej niewydolności serca o >4%		
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%		
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (specyzyj poniżej):		
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*</b>		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?		
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*		
<b>Dodatkowe punkty<sup>b-f</sup></b>		
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>		

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a.

b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.

c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia).

d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zmianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia.

f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (plateau) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz  $\geq 10\%$  różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.

## E.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

**Tabela 56.**  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badanie
9.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
10.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
11.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
12.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
13.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
14.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
15.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badanie
16.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>		

## E.4. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 57.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul> <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)