



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

**Wniosek o objęcie refundacją leku Trodelvy
(sacytuzumab gowitekanu)
w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie
chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: WS.423.2.2024

Data ukończenia: 16.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ASC	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BRCA1/2	(ang. <i>breast cancer gene 1/2</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	opisowa terminologia służąca do zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DCO	data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECHO	echokardiografia/ ultrasonokardiografia
ECOG	skala sprawności (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HIS	<i>Healthcare Improvement Scotland</i>
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention-to-Treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MHRA	<i>Medicines & Healthcare products Regulatory Agency</i>
MPZ	Mapy potrzeb zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345).
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWE	badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
SAC	sacytuzumab gowitekanu

SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TNBC/mTNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)/ przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i>)
Trop-2	(ang. <i>Trophoblast cell surface antigen 2</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZORG	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36

4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.2.3.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	41
5.2.3.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	45
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	51
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
10.	Kluczowe informacje i wnioski	56
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	59
12.	Źródła.....	60
13.	Załączniki.....	63

1. Informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 07.08.2024 r.
PLR.4500.2455.2024.4.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Trodelvy, Sacituzumabum govitecanum, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, GTIN: 05391507146816,
- w ramach programu lekowego: „**B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)**”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A

02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.08.2024, znak PLR.4500.2455.2024.4.MKO (data wpływu do AOTMiT 07.08.2024, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trodelvy, sacituzumabum govitecanum, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50ml, GTIN: 05391507146816.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2024, znak WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.09.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDAKTOWANE], wersja 2.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 20.06.2024 r.
- Analiza kliniczna. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDAKTOWANE], wersja 3.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 20.06.2024 r.
- Analiza ekonomiczna. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDAKTOWANE], wersja 3.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 21.06.2024 r.
- Analiza wpływu na budżet. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDAKTOWANE], wersja 4.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 21.06.2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2. Kraków, wrzesień 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trodelvy, sacituzumabum govitecanum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, GTIN: 05391507146816
Kod ATC	L01FX17
Substancja czynna	Sacytuzumab gowitekan
Droga podania	Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sacytuzumab gowitekan wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoizomerazą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoizomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórki.
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.9.FM. <i>Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:</p> <p>a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub</p> <p>b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);</p> <p>3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;</p> <p>4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;</p> <p>5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH));</p> <p>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>9) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;</p> <p>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</p> <p>11) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Dawkowanie	Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Źródło: ChPL Trodelvy oraz program lekowy B.9.FM. *Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)*.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22 listopada 2021 (EMA, Europejska Agencja Leków)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Trodelvy jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i>, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie; w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).

Źródło: ChPL Trodelvy oraz <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy> [dostęp: 20.09.2024].

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia sacytuzumabem gowitekanu była przedmiotem oceny Agencji w 2022 roku w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji. Opracowanie analityczne oceny ww. technologii nr 25/2022¹ dostępne jest na stronie BIP Agencji. Dnia 21 lutego 2022 roku produkt leczniczy Trodelvy uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 25/2022)² w sprawie uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Na podstawie art. 40a ust. 5 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Trodelvy na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności³.

Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) od dnia 1 listopada 2022 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.9.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi 2 lata. Okres obowiązywania decyzji dla finansowania sacytuzumabu gowitekanu upływa 31 grudnia 2024 roku.

Należy zaznaczyć, że przedmiotowy wniosek złożony zgodnie z art. 24 ust. 1 pkt 1. ustawy o refundacji dotyczy kontynuacji refundacji wnioskowanej technologii (1. wniosek kontynuacyjny) i jest procedowany w związku z opublikowaniem przez Agencję, zgodnie z art. 40a. ust. 7 ustawy o refundacji, raportu z oceny efektywności terapii sacytuzumabem gowitekanu, objętej refundacją jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności w ramach programu lekowego B.9.FM.⁴

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanej technologii.

Tabela 3. Stanowisko dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady w pierwszej kolejności (kategoria A): (...)</p> <p>Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i>, mTNBC), w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.</p>

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelvy_25_2022_BIP.pdf [dostęp: 20.09.2024].

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 23.08.2024].

³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> [dostęp: 23.08.2024].

⁴ <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> [dostęp: 20.09.2024].

Nr i data wydania	Stanowiska RP
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. – Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. – Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. – Istotność najważniejszego punktu końcowego. – Jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN za opakowanie jednostkowe
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1265.0 <i>Sacytuzumab gowitekan</i>
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Trodelvy obejmuje leczenie pacjentów z zaawansowanym, tj. uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanym (III stopień zaawansowania) potrójnie ujemnym rakiem piersi w monoterapii (II lub III lub IV linia leczenia TNBC), potwierdzonym histologicznie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Celem aktualnie prowadzonego w Agencji procesu jest ocena wniosku o objęcie refundacją w dotychczasowym wskazaniu (odnowienie po pierwszej decyzji wydanej w ramach finansowania z Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Trodelvy.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Trodelvy.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi warunkami, wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Rak piersi

Klasyfikacja ICD-10:

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka)

Definicja

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) stanowi około 15–20% wszystkich przypadków tej choroby i charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem. Terminem tym określa się podtyp raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 — HER-2. Obecność receptorów ocenia się na podstawie badań immunohistochemicznych (IHC) oraz — w wybranych przypadkach — z wykorzystaniem metod biologii molekularnej — fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH)⁵.

Rokowanie

TNBC częściej jest stwierdzany u młodych kobiet, poniżej 50. r.ż. Do czynników ryzyka zalicza się wczesny wiek pierwszej miesiączki, otyłość w wieku menopauzalnym, rodzinne występowanie raka piersi. Choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem – przebieg jest agresywny, wzrost guza szybki, wczesnie pojawiają się przerzuty odległe (głównie do mózgu i płuc), a choroba nawraca w ciągu 1 - 3 lat od diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia⁶.

TNBC jest wysoce agresywny, a u około 46% pacjentów z TNBC rozwijają się odległe przerzuty. Nawrotowy i przerzutowy TNBC (mTNBC) ma złe rokowanie, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 15% i medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą 9-17 miesięcy⁷.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT dla leczenia sacytuzumabem gowitekanu w ramach programu lekowego B.9.FM. włączono 417 pacjentów, w okresie od 3 listopada 2022 roku do 26 czerwca 2024 roku. Spośród zakwalifikowanych pacjentów leczenie otrzymało 395 osób – pozostali dopiero co zostali włączeni do programu, jeden pacjent zrezygnował oraz jeden zmarł przed podaniem ocenianej technologii⁸.

Tabela 5. Liczba indywidualnych numerów PESEL, dla których sprawozdano sacytuzumab gowitekanu

Rok	2022*	2023	2024**	SUMA
SAC – włączeni do programu	38	268	111	417

⁵ M. Ryś-Bednarska, H. Romanowicz, *Potrójnie ujemny rak piersi — diagnostyka i leczenie*, NOWOTWORY Journal of Oncology 2012, volume 62, number 6, 450–454.

⁶ TLI Trodelvy 2022, s.15.

⁷ M-P. Jiang et al., *The pathological and clinical landscape of refractory metastatic triple negative breast cancer: a narrative review*, Ann Transl Med 2022;10(16):907 | <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-3434>

⁸ <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> [dostęp: 02.10.2024].

Rok	2022*	2023	2024**	SUMA
SAC – leczenie w toku	5	59	62	126
SAC – leczenie zakończone	33	207	32	272

*od 03.11.2022 r., **stan na dzień 26.06.2024 r.

Źródło: Dane z SMPT (NFZ).

Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanej przez Agencję ekspertki klinicznej.

Tabela 6. Liczebność populacji według szacunków ankietowanej ekspertki

Ekspertka	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia będzie stosowana w przypadku przedłużenia decyzji refundacyjnej	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i>, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie				
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Ogółem: <i>ok. 5 000</i>	Ogółem: <i>ok. 3 300</i>	-	<i>bd</i>
	<i>Spełniający kryteria włączenia do leczenia SAC w ramach PL B.9.FM: ok. 830</i>	<i>Spełniający kryteria włączenia do leczenia SAC w ramach PL B.9.FM: ok. 660</i>	80 %	<i>KRN, Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego, Zalecenia Postępowania terapeutycznego PTOK, Szacunek własny</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- European Society for Medical Oncology, <https://www.esmo.org/>,
- American Society of Clinical Oncology, <https://ascopubs.org/>,
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>,
- National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.08.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 22.11.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
American Cancer Society, ACS Stany Zjednoczone 2022 https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/tr	IV stopień zaawansowania TNBC W przypadku przerzutów w pierwszej kolejności często stosowana jest chemioterapia. Powszechnie stosowane leki chemioterapeutyczne zawierają antracykliny, taksany, kapecytabinę, gemcytabinę, erybulinę i inne; mogą być stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu. W leczeniu zaawansowanego TNBC, w którym stosowano już wcześniej 2 inne linie leczenia, kolejną opcję może stanowić sacytuzumab gowitekanu . Nawracający TNBC Jeśli TNBC nawraca miejscowo, nie można go usunąć chirurgicznie i wytwarza białko PD-L1, opcją jest immunoterapia pembrolizumabem wraz z chemioterapią. W zależności od sytuacji możliwe jest również

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
eatment-of-triple-negative.html	<p>zastosowanie innych metod leczenia. Jeśli rak nawraca w innych częściach ciała, opcje mogą obejmować chemioterapię lub koniugat przeciwciało-lek: sacytuzumab gowitekanu.</p> <p>Niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu zalecany jest również udział w badaniach klinicznych, ponieważ TNBC występuje rzadko i ma tendencję do złego rokowania w porównaniu z innymi rodzajami raka piersi, a także z uwagi na dostęp do leków niedostępnych w standardowym leczeniu.</p>						
<p>European Society For Medical Oncology, ESMO Europa 2023</p> <p>https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/triple-negative-breast-cancer</p>	<div style="text-align: right;">v.1.1 - May 2023</div> <p>Purple: general categories or stratification; green: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.</p> <p>ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; gBRCAm, germline BRCA1/2 mutation; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PD-L1, programmed death-ligand 1.</p> <p>(a) May be considered as monotherapy in further lines in case of high PD-L1 positivity and no previous exposure to ICI.</p> <p>(b) EMA approved, not FDA approved.</p> <p>(c) ChT physician's choice of nab-paclitaxel, paclitaxel or gemcitabine/carboplatin.</p> <p>(d) ESMO-MCBS v1.1 (Cherny, 2017) was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms).</p> <p>(e) ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group. (Mateo, 2018)</p> <p>(f) If not used previously.</p> <p>Zgodnie z powyższym schematem rekomendowaną terapią w II linii leczenia TNBC jest sacytuzumab gowitekanu (preferowany) [I, A] lub chemioterapia. W kolejnych liniach, u pacjentów z niskim poziomem ekspresji HER2, rekomendowanym leczeniem jest trastuzumab derukstekanu, w przeciwnym przypadku zaleca się zastosowanie chemioterapii (erybulina, kapecytabina lub winorelbina).</p>						
<p>American Society of Clinical Oncology, ASCO Stany Zjednoczone 2023</p> <p>https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.21.01374</p>	<p>Rekomendacja 1.2.</p> <p>Pacjenci z przerzutowym TNBC bez ekspresji ligandu programowanej śmierci komórki (PD-L1-ujemny) powinni otrzymać chemioterapię jednolekową, a nie skojarzoną, jako leczenie pierwszego rzutu. Schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku choroby objawowej lub bezpośrednio zagrażającej życiu, w przypadkach gdzie istnieje tylko jedna potencjalna szansa na terapię (Typ: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna).</p> <p>Rekomendacja 1.3.</p> <p>Pacjentom z TNBC z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie choroby przerzutowej, należy zaoferować sacytuzumab gowitekanu (Typ: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p>						
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN Stany Zjednoczone 2024</p>	<p>Schematy terapii systemowej w przypadku nawracającej nieresekcyjnej choroby (miejscowej lub przerzutowej) lub choroby w IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Wszystkie podane rekomendacje są kategorii 2A.</p> <p><i>Rak piersi HR- i HER2- (TNBC)</i></p> <table border="1" data-bbox="363 1984 1433 2022"> <thead> <tr> <th>Linia leczenia</th> <th>Podtyp</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Linia leczenia	Podtyp	Schemat			
Linia leczenia	Podtyp	Schemat					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_t.pdf	II	Bez dodatkowych mutacji	Sacytuzumab gowitekanu ^a (Kategoria 1, preferowany) Chemioterapia systemowa ^b
	III i kolejna	Bez dodatkowych mutacji	Chemioterapia systemowa ^b
^a SAC może być stosowany u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia przerzutów. Może być rozważany w późniejszych liniach leczenia, o ile nie był stosowany w drugiej linii. ^b Preferowane schematy dla raka piersi HR+ lub HR- i HER2-: antracykliny (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna), taksany (paklitaksel), anty-metabolity (kapecytabina, gemcytabina), inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina); Inne rekomendowane schematy: cyklofosfamid, docetaksel, paklitaksel związany z albuminami, epirubicyna, iksabepilon Przydatne w pewnych okolicznościach: AC (doksorubicyna/ cyklofosfamid), EC (epirubicyna/ cyklofosfamid), CMF (cyklofosfamid/ metoreksat/ fluorouracyl), docetaksel/ kapecytabina, GT (gemcytabina/ paklitaksel), gemcytabina/ karboplatyna, karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminami			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowując, stanowiska amerykańskich i europejskich organizacji z lat 2022-2024 są ze sobą zgodne w zakresie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC). Wytyczne ESMO (siła rekomendacji I, A) i NCCN (kategoria rekomendacji: 2A) wskazują SAC jako preferowaną opcję leczenia II linii przerzutowego TNBC, a jako alternatywę wskazują na chemioterapię (CHT). NCCN dodaje, że SAC może być rozważany w kolejnych liniach leczenia, o ile nie był stosowany w drugiej linii. Wytyczne ACS (brak określonej siły zaleceń) i ASCO rozważają leczenie przerzutowego TNBC za pomocą SAC, jeśli pacjent otrzymał wcześniej co najmniej 2 linie leczenia – w przypadku zaleceń ASCO jest to silna rekomendacja z wysokiej jakości dowodami.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<i>Problemem są czasem nadmierne ilości zlecanych w Programach Lekowych badań kontrolnych przy monitorowaniu leczenia, tak jak było dotychczas w programie dla w/w leku wykonywanie EKG, ECHO itd., podczas gdy w w/w preparacie nie odnotowano istotnych toksyczności kardiologicznych.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Ograniczanie pewnych niepotrzebnych badań podczas prowadzonego leczenia – jak wyżej.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 50 ml proszku w omawianym wskazaniu?	<i>Przy jasno określonych kryteriach włączenia i wyłączenia z Programu Lekowego nie widzę możliwości nadużyć.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Dodatkowo grupa chorych z współistniejącą mutacją BRCA, która występuje w 80% w tej grupie chorych.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie widzę.</i>

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej																																								
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Przy ampułkach 200 mg i tylko o takiej wartości trudno jest ekonomicznie dysponować w/w lekiem zwłaszcza, że nie można do końca liczyć na kumulowanie chorych na w/w terapii, gdyż to przy ilości chorych leczonych z tym rozpoznaniem i będących na różnych schematach leczenia w różnym rytmie podawania, zupełnie zdeorganizowałoby pracę oddziałów chemioterapii.</i>																																								
Czy stosowanie produktu leczniczego Trodelvy będzie się wiązało ze stratami leku, wynikającymi z tego, że zgodnie z ChPL Trodelvy worek do infuzji zawierający rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny, a dawkowanie sacytuzumabu gowitekanu jest na kg m.c.? Czy w praktyce klinicznej w takich sytuacjach stosuje się współdzielenie fiolek przez pacjentów leczonych w ramach programu?	<i>Przy ampułkach 200 mg i tylko o takiej wartości trudno jest ekonomicznie dysponować w/w lekiem zwłaszcza, że nie można do końca liczyć na kumulowanie chorych na w/w terapii, gdyż to przy ilości chorych leczonych z tym rozpoznaniem i będących na różnych schematach leczenia w różnym rytmie podawania, zupełnie zdeorganizowałoby pracę oddziałów chemioterapii.</i>																																								
Inne uwagi:	<i>Przede wszystkim rozwiązanie problemu z pokryciem kosztów za niepełne wykorzystanie leku z uwagi na dostępność tylko jednej formy ampułkowej tj. 200 mg. Problem ten dotyczy niestety wielu innych substancji.</i>																																								
Technologie opcjonalne:	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="539 835 699 947">Aktualnie stosowane opcjonalne technologie medyczne</th> <th data-bbox="699 835 847 947">Odsetek pacjentów stosujących wskazaną technologię</th> <th data-bbox="847 835 1002 947">Linia leczenia (II – IV)</th> <th data-bbox="1002 835 1129 947">Technologia najtańsza</th> <th data-bbox="1129 835 1284 947">Technologia najskuteczniejsza</th> <th data-bbox="1284 835 1444 947">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="539 947 699 1003">Sacytuzumab gowitekan</td> <td data-bbox="699 947 847 1003">70%</td> <td data-bbox="847 947 1002 1003">I-IV</td> <td data-bbox="1002 947 1129 1003"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1129 947 1284 1003">X<input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1284 947 1444 1003"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1003 699 1059">Mut BRCA-Olaparib</td> <td data-bbox="699 1003 847 1059">30%</td> <td data-bbox="847 1003 1002 1059">I-III</td> <td data-bbox="1002 1003 1129 1059"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1129 1003 1284 1059"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1284 1003 1444 1059"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1059 699 1104">Taxany</td> <td data-bbox="699 1059 847 1104">10%</td> <td data-bbox="847 1059 1002 1104">II-IV</td> <td data-bbox="1002 1059 1129 1104"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1129 1059 1284 1104"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1284 1059 1444 1104"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1104 699 1149">Doxo</td> <td data-bbox="699 1104 847 1149">10%</td> <td data-bbox="847 1104 1002 1149">II-IV</td> <td data-bbox="1002 1104 1129 1149">X<input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1129 1104 1284 1149"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1284 1104 1444 1149"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1149 699 1193">Kapecytabina</td> <td data-bbox="699 1149 847 1193">10%</td> <td data-bbox="847 1149 1002 1193">II-IV</td> <td data-bbox="1002 1149 1129 1193"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1129 1149 1284 1193"><input type="checkbox"/></td> <td data-bbox="1284 1149 1444 1193"></td> </tr> </tbody> </table>					Aktualnie stosowane opcjonalne technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących wskazaną technologię	Linia leczenia (II – IV)	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	Sacytuzumab gowitekan	70%	I-IV	<input type="checkbox"/>	X <input type="checkbox"/>		Mut BRCA-Olaparib	30%	I-III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Taxany	10%	II-IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Doxo	10%	II-IV	X <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Kapecytabina	10%	II-IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aktualnie stosowane opcjonalne technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących wskazaną technologię	Linia leczenia (II – IV)	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne																																				
Sacytuzumab gowitekan	70%	I-IV	<input type="checkbox"/>	X <input type="checkbox"/>																																					
Mut BRCA-Olaparib	30%	I-III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																					
Taxany	10%	II-IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																					
Doxo	10%	II-IV	X <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																					
Kapecytabina	10%	II-IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																					
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe:	Istotny klinicznie punkt końcowy		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego																																						
	<i>Rak potrójnie ujemny TNBC charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Szybko ujawnia przerzuty do CUN i płuc, choroba nawraca w ciągu 1-3 lat od pierwotnego rozpoznania. W chorobie zaawansowanej charakteryzuje się małą skutecznością na chemioterapię w porównaniu do chemioterapii, gdzie ORR wynosi zaledwie 4%, to zastosowanie Trodelvy daje 35% ORR, daje prawie podwojenie OS do 12 m versus 7 m na chemioterapii.</i>		<i>Wpływ na przeżycie, co również ma wpływ na poprawę komfortu pacjenta.</i>																																						

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.⁹ we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: cyklofosfamid (*Nowotwory złośliwe*).
- w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50):
 - pembrolizumab (TNBC z ekspresją PD-L1; I linia leczenia),
 - talazoparyb albo olaparyb (TNBC z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2; I, II lub III linia leczenia),
 - sacytuzumab gowitekanu (II, III lub IV linia leczenia).
- w ramach chemioterapii:
 - kapecytabina,
 - karboplatyna,
 - cisplatyna,
 - cyklofosfamid,
 - docetaksel,
 - doksorubicyna,
 - doksorubicyna liposomalna,
 - doksorubicyna liposomalna pegylowana,
 - epirubicyna,
 - etopozyd,
 - fluorouracyl,
 - gemcytabina,
 - ifosfamid,
 - metotreksat,
 - paklitaksel,
 - winkrystyna,
 - winorelbina.

⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [data dostępu: 23.09.2024].

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa obejmująca chemioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina, • kapecytabina, • winorelbina, • karboplatyna, • cisplatyna, • paklitaksel, • doksorubicyna, • docetaksel, • cyklofosfamid, • metotreksat, • doksorubicyna liposomalna, • fluorouracyl. 	<p>Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie co najmniej jedną w chorobie zaawansowanej), zalecają stosowanie SAC. Inną, mniej preferowaną formą leczenia w tej grupie pacjentów jest chemioterapia, w ramach której najczęściej stosowana jest monoterapia, m.in. kapecytabina, erybulina, winorelbina, doksorubicyna czy paklitakselem (Rozdz. 3). W Polsce chemioterapia TNBC refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii i obejmuje szereg substancji (Rozdz. 4.1) stosowanych głównie w monoterapii.</p> <p style="background-color: yellow; text-align: center;">Wobec powyższego komparatorem w ramach analiz HTA powinna być chemioterapia standardowa złożona z cytostatyków, która w praktyce klinicznej stanowi alternatywę terapeutyczną dla SAC. Skład komparatora (chemioterapii) przedstawiono w Rozdz. 8.2 niniejszego dokumentu.</p> <p>(...)</p> <p>W terapii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC w Polsce prócz SAC oraz chemioterapii refundowany jest także pembrolizumab oraz inhibitory PARP, tj. talazoparyb lub olaparyb. Pembrolizumab, z uwagi na fakt, że jest zarejestrowany w leczeniu TNBC wyłącznie u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami i jest refundowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia nie stanowi komparatora dla SAC. Z kolei inhibitory PARP refundowane u pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia w praktyce klinicznej nie będą zastępowane przez SAC. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (ESMO 2023) SAC jest terapią stosowaną po niepowodzeniu inhibitorów PARP stosowanych we wcześniejszych liniach leczenia. U pacjentów z nowo diagnozowanym TNBC wytyczne kliniczne (ESMO 2023, NCCN 2024, ASCO 2024) rekomendują wykonanie testów pod kątem obecności mutacji w genach BRCA 1/2 i w przypadku pozytywnego wyniku w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów PARP, rzadziej chemioterapii, natomiast SAC rekomendowany jest po niepowodzeniu ww. terapii. Co więcej, w dostępnych badaniach klinicznych dla talazoparybu i olaparybu (badania EMBRACA oraz OlympiAD) w terapii TNBC populację stanowili pacjenci leczeni uprzednio mniejszą liczbą terapii niż w przypadku pacjentów z badania ASCENT dla SAC. W badaniu EMBRACA (talazoparyb) pacjenci byli leczeni wcześniej maksymalnie trzema schematami chemioterapii, a w badaniu OlympiAD (olaparyb) maksymalnie dwoma schematami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, podczas gdy w badaniu ASCENT pacjenci stosowali co najmniej dwa uprzednie schematy chemioterapii, a zakres wcześniejszych linii leczenia wynosił od 2 do 17 linii. Świadczy to o tym, że inhibitory PARP powinny być stosowane na wcześniejszym etapie leczenia TNBC niż SAC, w związku z czym nie stanowią dla niego komparatora [75, 106, 107].</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że w opinii Konsultanta Wojewódzkiego poza chemioterapią, w przypadku mutacji BRCA, stosowany jest także olaparyb.</p>

Źródło: APD wnioskodawcy oraz opinia Konsultanta Wojewódzkiego.

W głównym badaniu rejestracyjnym leku Trodelvy w ramieniu kontrolnym jako komparator zastosowano chemioterapię – monoterapię kapecytabiną, winorelbina, gemcytabiną lub erybuliną (odpowiednio u: 13%, 20%, 15% i 53% pacjentów). Erybulina nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce. Wnioskodawca w APD przedstawił ocenę skuteczności erybuliny względem pozostałych leków stosowanych w TNBC. Wyniki odnalezionych randomizowanych badań wskazują, że erybulina cechuje się porównywalną lub lepszą skutecznością niż inne chemioterapeutyki finansowane w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC*.	x	Brak uwag.
Interwencja	Sacytuzumab gowitekan (SAC) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.	x	Brak uwag.
Komparatory	Terapia standardowa obejmująca chemioterapię (CTH).	x	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, progresja choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów. 	x	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim. badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych (wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej). 	x	Brak uwag.

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 18.11.2021 r. i aktualizację w dniu 03.04.2024 r. Dodatkowo dokonano ręcznego przeszukiwania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków 23.05.2024 r. Ponadto, w ramach odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego, 28 sierpnia 2024 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano je na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Jedyne zastrzeżenia w metodyce wyszukiwania budzić może zastosowanie haseł dotyczących jedynie interwencji, bez uwzględnienia

populacji. Zawężenie wyszukiwania w ten sposób mogłoby przyczynić się do bardziej celowanych i trafniejszych wyników.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, MEDLINE przez PubMed oraz EMBASE przez Ovid z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii (Trodelvy, *sacituzumab govitecan*) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.09.2024.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 1 badanie pierwotne z randomizacją – ASCENT, w którym oceniano skuteczność sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu do chemioterapii (gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, erybulina).

Wnioskodawca do opisu analizy klinicznej włączył 36 publikacji (pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych), w których zawarto wyniki z badania ASCENT (Bardia 2021a – główna publikacja pełnotekstowa). Dodatkowo w AKL Wnioskodawcy uwzględniono również:

- 5 badań efektywności praktycznej (RWE): Caputo 2024, De Moura 2024, Hanna 2024, Kalinsky 2024, Reinisch 2023;
- 5 przeglądów systematycznych: Afzal 2023, Kathpalia 2024, Leung 2023 i Shi 2024, Madsen 2024.

Wnioskodawca dodatkowo uwzględnił warunkowo 14 badań efektywności z rzeczywistej praktyki klinicznej opisanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty/ postery) z uwagi na „dostępność do większej liczby badań RWE opublikowanych wyłącznie w tej postaci”.

Opis charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ASCENT Bardia 2021a (Bardia 2024, Carey 2022a, Hurvitz 2024, Loibl 2023, O'Shaughnessy 2022, Rugo 2022 oraz inne) Źródło finansowania: Immunomedics	SAC (sacytuzumab gowitekanu): Dożylnie, 10 mg/kg m.c. w 1. oraz 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. CHT: • GEM (gemcytabina), dożylnie, 800-1200 mg/m ² w 1., 8., i 15. dniu 28-dniowego cyklu; • KAP (kapecytabina), doustnie, 1000-1250 mg/m ² , 2 razy dziennie, w 1-14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia; • WIN (winorelbina), dożylnie, 25 mg/m ² tygodniowo, w 1. dniu każdego 1-tygodniowego cyklu leczenia; • ERB (erybulina) dożylnie, 1,4 mg/m ² (Ameryka Północna) lub 1,23 mg/m ² (Europa) w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia.	Wieloośrodkowe, dwuramiennie badanie III fazy, randomizowane, otwartej próby. Okres obserwacji: (daty cut-off dla 2 analiz okresowych): • DCO: 11.03.2020 r. z medianą czasu obserwacji dla SAC - 10,6 miesiąca, dla CHT - 6,3 miesiąca, • DCO: 25.02.2021 z medianą czasu obserwacji dla SAC - 11,2 miesiąca, a dla CHT - 6,3 miesiąca Liczba pacjentów: SAC: 267 CHT: 262	Kryteria włączenia: • wiek ≥18 lat, • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony TNBC (<1 % ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz ujemny status HER2 określony na podstawie hybrydyzacji <i>in-situ</i> , • choroba przerzutowa udokumentowana poprzez CT oraz MRI; MRI mózgu wymagany u osób ze stwierdzonymi wcześniej przerzutami, • oporność lub nawrót po ≥2 wcześniejszych liniach standardowej CHT stosowanych w leczeniu nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów bez przerzutów do mózgu w ocenie BIRC ¹ . Pozostałe (wybrane): • przeżycie wolne od progresji (PFS) u wszystkich pacjentów w ocenie BIRC i badacza, • przeżycie całkowite (OS), • ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie BIRC i badacza, • całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie w ocenie BIRC i badacza. • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w ocenie BIRC,

Badanie	Interwencje	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
				<ul style="list-style-type: none">• bezpieczeństwo,• jakość życia.

¹ BIRC (ang. *blinded independent review committee*) – niezależna zaślepiona komisja

Szczegółowy opis badania ASCENT, które jako jedyne badanie RCT zostało włączone do analizy w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy, znajduje się w rozdziale 3.2.1 oraz aneksie C.1. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań efektywności w warunkach rzeczywistych

Parametr	Hanna 2024	Reinisch 2023	Kalinsky 2024	De Moura 2024	Caputo 2024
Cel badania	Ocena skuteczności i toksyczności SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i toksyczności SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC	Ocena skuteczności i toksyczności 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 bezpieczeństwa terapii SAC u pacjentów z przerzutowym TNBC
Schematy leczenia	SAC	SAC	SAC	SAC	SAC
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę SAC, po ≥ 2 liniach CTH. 	Pacjenci z przerzutowym TNBC leczeni SAC w ramach wczesnego dostępu do terapii (przed rejestracją leku) oraz po rejestracji leku	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przerzutowym TNBC, po ≥ 2 liniach leczenia (jedna linia mogła być w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym). 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przerzutowym TNBC, po ≥ 2 liniach leczenia, przynajmniej jedna w leczeniu choroby zaawansowanej 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przerzutowym TNBC, po ≥ 2 liniach leczenia standardowym schematem CTH
Liczebność grupy	132	43	230	99	57
Mediana okresu obserwacji (zakres)	bd	12,9 miesiąca (6,6-19,2)	7,2 miesiąca (bd)	9,7 miesiąca (bd)	10,6 miesiąca [10,0; NE]
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania)	Jednośrodkowe (Niemcy)	Wieloośrodkowe (USA)	Jednośrodkowe (Francja)	Wieloośrodkowe (Włochy)
Oceniane parametry	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS Bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS Bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS Bezpieczeństwo terapii TTNT 	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS ORR Bezpieczeństwo terapii Eksploatacja czynników prognostycznych i predykcyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS Bezpieczeństwo terapii CR, PR, SD, PD

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Tab. 39 z AKL Wnioskodawcy.

Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań efektywności praktycznej, włączonych do analizy Wnioskodawcy, przedstawiona jest w aneksie C.2. AKL Wnioskodawcy. W tabeli powyżej przedstawiono opis badań z publikacji, do których Wnioskodawca miał dostęp pełnotekstowy.

Tabela 13. Skrókowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Charakterystyka				
	Afzal 2023	Kathalia 2024	Leung 2023	Shi 2024	Madsen 2024
Cel badania	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
Populacja docelowa	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
Oceniane interwencje	Populacja TNBC: SAC, CTH	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, iksabepilon + kapecytabina	SAC vs. CTH
Liczba badań/ liczba pacjentów	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
Punkty końcowe	PFS, OS, ORR, bezpieczeństwo terapii	Odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii	PFS, OS, bezpieczeństwo terapii	PFS, OS, ORR	PFS, OS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Tab. 27 z AKL Wnioskodawcy.

Szczegółowa charakterystyka badań wtórnych, włączonych do analizy Wnioskodawcy, przedstawiona jest w rozdziale 7. AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badania włączone do AKL oceniono:

- Badania randomizowane za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane,
- Przeglądy systematyczne za pomocą skali AMSTAR 2,
- Badania jednoramienne za pomocą skali NICE.

Ocena badań wg Wnioskodawcy:

- Badanie randomizowane ASCENT: niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.
- Badania jednoramienne:
 - Alaklabi 2024 – 4/8 pkt,
 - Arnedos 2023 – 4/8 pkt,
 - Auprih 2023 – 4/8 pkt,
 - Cabral 2023 – 3/8 pkt,
 - Clark 2023 – 5/8 pkt,

- Fountzilias 2024 – 5/8 pkt,
- Hanna 2023a – 4/8 pkt,
- Hanna 2024 – 4/8 pkt,
- Kalinsky 2024 – 6/8 pkt,
- Loirat 2023 – 4/8 pkt,
- Reinisch 2023 – 4/8 pkt,
- Walsh 2023 – 3/8 pkt,
- Caputo 2024 – 5/8 pkt,
- De Moura 2024 – 6/8 pkt,
- Schaffer 2024 – 3/8 pkt,
- Singh 2024 – 3/8 pkt.

Badania wtórne Afzal 2023, Kathpalia 2024, Leung 2023 i Shi 2024, Madsen 2024 oceniono jako krytycznie niskiej wiarygodności wg skali AMSTAR 2.

Dodatkowo przeprowadzono również ocenę korzyści klinicznej Wnioskowanej interwencji w oparciu o formularz ESMO-MCBS (ang. *European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale*). Badanie ASCENT uzyskało maksymalną ocenę w tej skali, co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną ocenianej interwencji (4/4 pkt) – szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 6. AKL Wnioskodawcy.

Zdaniem analityków Agencji ocena badań została przeprowadzona prawidłowo. Szczegółowy opis oceny jakości badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy: ocena jakości badania ASCENT – Aneks C, str. 95-97, ocena jakości badań efektywności rzeczywistej - Aneks C, ocena wiarygodności przeglądów systematycznych – rozdz. 7, str. 55.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- *„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 trzech badaniach obserwacyjnych, w których podano informację o stanie sprawności od 4% do 17% pacjentów oceniono na ≥ 2 wg ECOG, podczas gdy w badaniu ASCENT 100% populacji stanowili pacjenci w stanie sprawności 0-1 wg ECOG.*
- *Badanie ASCENT miało charakter otwarty, ale oceny wyników poza badaczem, dokonywała również niezależna zaślepią komisja.*
- *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).*
- *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 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.*
- *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 zaślepią komisja, która nie była zaangażowana w proces randomizacji poszczególnych pacjentów. W badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji.”*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej i opisowej.

Zgodnie z opisem przedstawionym przez Wnioskodawcę w dostarczonej AKL: „Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wskaźniki 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 (ang. *hazard ratio*, HR). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (ang. *mean difference*, MD). 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)” [rozd. 2.5. AKL, str. 18].

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Warto podkreślić, że mediana czasu ekspozycji na leczenie SAC była dłuższa 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.
- Z kolei, w badaniach Hanna 2024 i Loirat 2023 włączano również pacjentów w stanie sprawności ≥ 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.
- Dane dotyczące zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny przedstawiono jedynie w 2 badaniach, w których zdarzenie to raportowano u 76% oraz 91% pacjentów (dla porównania 93% pacjentów zaprzestało terapii SAC w badaniu ASCENT).
- 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.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Zgodnie z przedstawionym przez Wnioskodawcę schematem selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (36 publikacji), 16 badań efektywności rzeczywistej (19 publikacji) oraz 5 przeglądów systematycznych (5 publikacji). Dokładne wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.1 AKL Wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sacytuzumabu gowitekanu. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 4., 5. oraz 7. AKL Wnioskodawcy. Różnice w wynikach pomiędzy grupami, które były istotne statystycznie, oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

GLÓWNE BADANIE REJESTRACYJNE

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca (95% CI: 10,5; 13,8) u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z 6,9 miesiąca (95% CI: 5,9; 7,7) w grupie z CTH (HR=0,51; 95% CI: 0,42; 0,63). Z kolei mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 4,8 miesiąca (95% CI: 4,1; 5,8) w ramieniu interwencji i 1,7 (95% CI: 1,5; 2,5) w ramieniu porównawczym. Różnice w wynikach pomiędzy ramionami badania, zarówno w przypadku OS, jak i PFS, były istotne statystycznie.

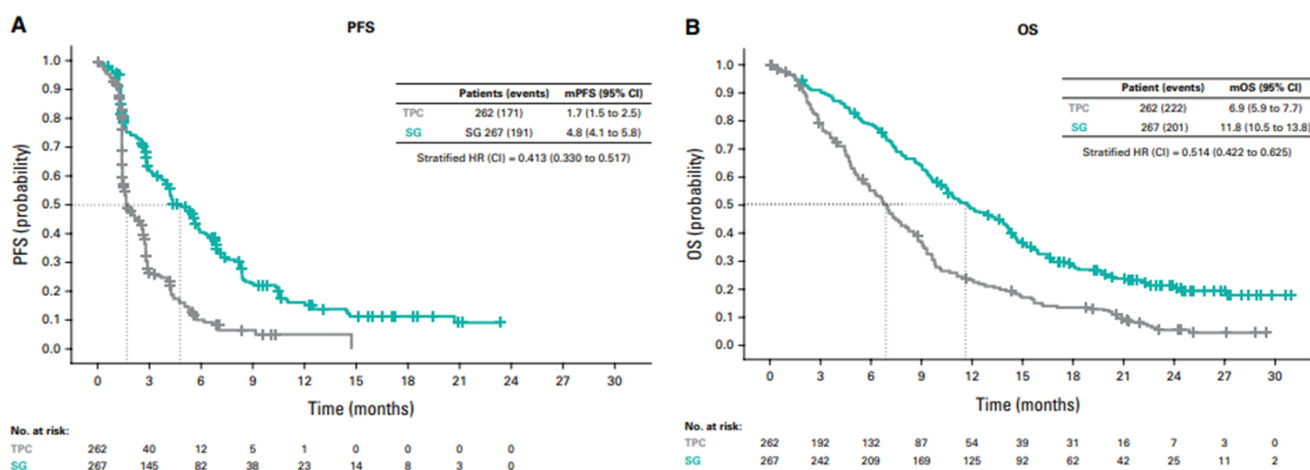
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite u pacjentów leczonych SAC dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC, DCO: 25.02.2021 r.

Mediana okresu obserwacji (SAC / CTH) [miesiące]	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]			Mediana OS (95% CI) [miesiące]		
	SAC N= 267	CTH N=262	SAC vs CTH, HR (95% CI); p	SAC N= 267	CTH N=262	SAC vs CTH HR (95% CI); p
Ocena niezależnej komisji						
11,2 / 6,3	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)	0,41 [0,33; 0,52]; <0,0001^b	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)	0,51 [0,42; 0,63^a]; <0,0001^b
Ocena badacza						
11,2 / 6,3	bd	bd	0,38 [0,31; 0,47]; <0,0001	-	-	-

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

b – Dane pochodzą z raportu EMA.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy, s. 28 i 30, Bardia 2024, EPAR Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].



Rysunek 1. Wykresy Kaplana-Meiera dla (A) przeżycia wolnego od progresji i (B) przeżycia całkowitego, populacja ITT

Źródło: Bardia 2024.

Odpowiedź na leczenie

W ocenie niezależnej komisji leczenie sacytuzumabem gowitekanu w porównaniu z chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem szansy zarówno uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i kontroli choroby, co definiuje wskaźnik korzyści klinicznej.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR), w ocenie niezależnej komisji, była taka sama w obu ramionach badania (1,5 miesiąca). Natomiast odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej w grupie sacytuzumabu gowitekanu niż w ramieniu porównawczym (mediana DOR: 6,3 miesiąca vs. 3,6 miesiąca).

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie, DCO: 11.03.2021 r.

Punkt końcowy	SAC	CTH	SAC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ocena niezależnej komisji				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	83/267 (31)	11/262 (4)	7,40 [4,04; 13,56]	4 [4; 5]
Całkowita odpowiedź (CR)	10/267 (4)	2/262 (1)	4,91 [1,09; 22,18]	34 [19; 212]
Częściowa odpowiedź (PR)	73/267 (27)	9/262 (3)	7,96 [4,07; 15,57]	5 [4; 6]
Wskaźnik korzyści klinicznej	108/267 (40)	21/262 (8)	5,05 [3,27; 7,80] OR = 8,07 [bd; bd]	4 [3; 4]
Ocena badacza				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	82/267 (31)	16/262 (6)	5,03 [3,03; 8,36]	5 [4; 6]

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 32, Bardia 2024, EPAR Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].

Jakość życia

Stosowanie sacytuzumabu gowitekanu wiązało się ze statystycznie istotną poprawą w zakresie globalnego stanu zdrowia (ang. *global health status*, GHS)/QoL, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach, funkcjonowania emocjonalnego oraz w zakresie takich objawów jak zmęczenie i ból w porównaniu z chemioterapią. Warto zaznaczyć, że dla wszystkich wymienionych domen, poza funkcjonowaniem w rolach, była to również zmiana istotna klinicznie. Objawem, który statystycznie istotnie gorzej odczuwali pacjenci leczenia SAC w porównaniu z CHT była biegunka.

Mediana czasu do pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia była dłuższa w przypadku SAC niż CHT dla funkcjonowania fizycznego (22,1 w porównaniu z 12,1 tygodnia, $p < 0,001$), funkcjonowania w rolach (11,4 w porównaniu z 7,1 tygodnia, $p < 0,001$), zmęczenia (7,7 w porównaniu z 6,0 tygodnia, $p < 0,05$) i bólu (21,6 w porównaniu z 9,9 tygodnia, $p < 0,001$).

Tabela 16. Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Domena	SAC N=236	CTH N=183	SAC vs CTH	
	LSM [95% CI]	LSM [95% CI]	MD [95% CI]	p
Globalny stan zdrowia/QoL	0,66 [-2,21; 3,53]	-3,42 [-6,77; -0,08]	4,08 [0,82; 7,35]	<0,05
Funkcjonowanie				
Funkcjonowanie fizyczne	1,31 [-1,38; 3,99]	-4,39 [-7,52; -1,26]	5,69 [2,63; 8,76]	<0,01
Funkcjonowanie w rolach	-2,24 [-6,13; 1,65]	-7,83 [-12,41; -3,25]	5,59 [1,13; 10,05]	<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne	3,34 [0,46; 6,22]	-0,55 [-3,94; 2,84]	3,89 [0,56; 7,22]	<0,05
Funkcjonowanie poznawcze	-1,22 [-4,00; 1,56]	-1,98 [-5,21; 1,24]	0,76 [-2,36; ,89]	bd
Funkcjonowanie społeczne	-1,51 [-5,47; 2,45]	-5,41 [-10,04; -0,78]	3,90 [-0,61; 8,40]	bd

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); bd – brak danych; MD – średnia różnica bezwzględna (ang. *mean absolute difference*).

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 39, Liobl 2023.

BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Zakres mediany przeżycia wolnego od progresji uzyskany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wynosił od 3,0 do 5,7 miesięcy. Z kolei mediana przeżycia całkowitego wyniosła od 8,7 do 21 miesięcy, w zależności od badania. W większości badań obserwacyjnych wyniki dotyczące skuteczności były spójne z wynikami badania klinicznego ASCENT, w którym mediana przeżycia wolnego od progresji choroby i mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych SAC wynosiła odpowiednio: 4,8 i 11,8 miesiąca.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	N	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]
Arnedos 2023	10,4 (8,3; 11,2) ^a	127	4,1 (3,7-4,7) ^b	9,7 (7,1; 12,2) ^b
Auprih 2023	4,7 (2,6-6,7)	15	5,5 (bd)	NR
Cabral 2023	8,5 (2,7-13,8)	10	4,5 (2,47; 8,57)	10,1 (4,51; 21,08)
Fountzilias 2024	23,2 (bd)	bd ^d	5,68 (3,61; NR) ^b	NR (5,68; NR) ^b
Hanna 2024*	bd	126	5,2 (4,5; 6,6)	8,7 (6,8; NR)
Kalinsky 2024*	7,2 (bd)	230	3,8 (3,1; 4,3)	10,0 (8,3; 11,1)
Loirat 2023	9,6 (bd)	103	4,0 (3,4; 5,3)	9,2 (7,2; NR)
Reinisch 2023*	12,9 (6,6-19,2)	43	5,0 (bd)	13,1 (bd)
Walsh 2023	bd	126	3,0 (0-13,0) ^c	21 (2-50) ^c
De Moura 2024*	9,7 (bd)	99	3,9 (3,4; 5,0)	8,6 (7,1; 11,9)
Caputo 2024*	10,6 (10,0' NE) ^a	57	4,9 (3,7; 7,1)	12,43 (7,97; NR)
Schaffler 2024	bd	29	4,8 (bd)	11,9 (bd)
Singh 2024	bd	21	5,0 (1,02) ^e	8,33 (1,62) ^e

*publikacje pełnotekstowe; bd – brak danych, NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a – Mediana (95%CI).

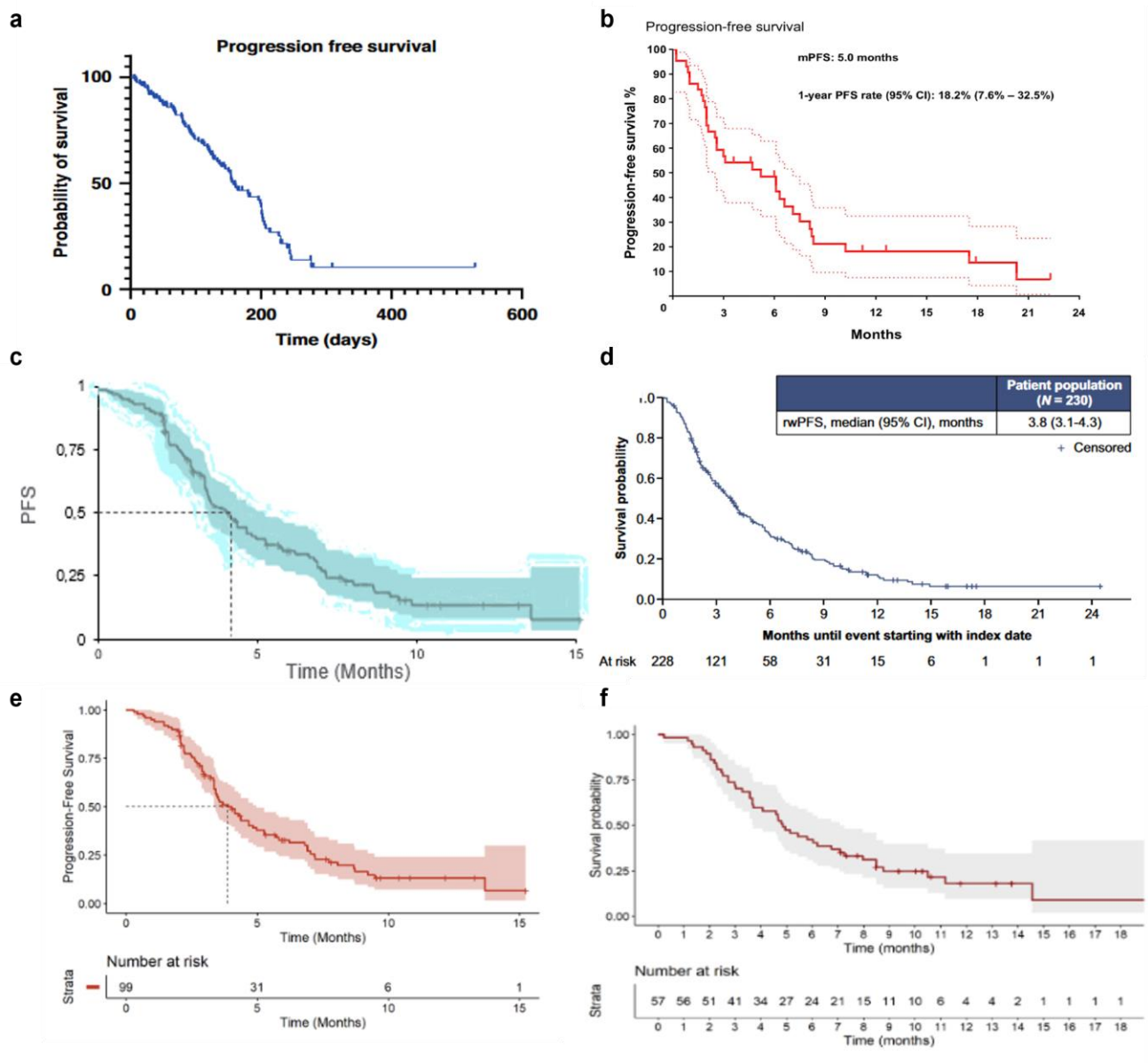
b – Nie wskazano czy podana wartość to 95% CI.

c – Mediana (zakres).

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

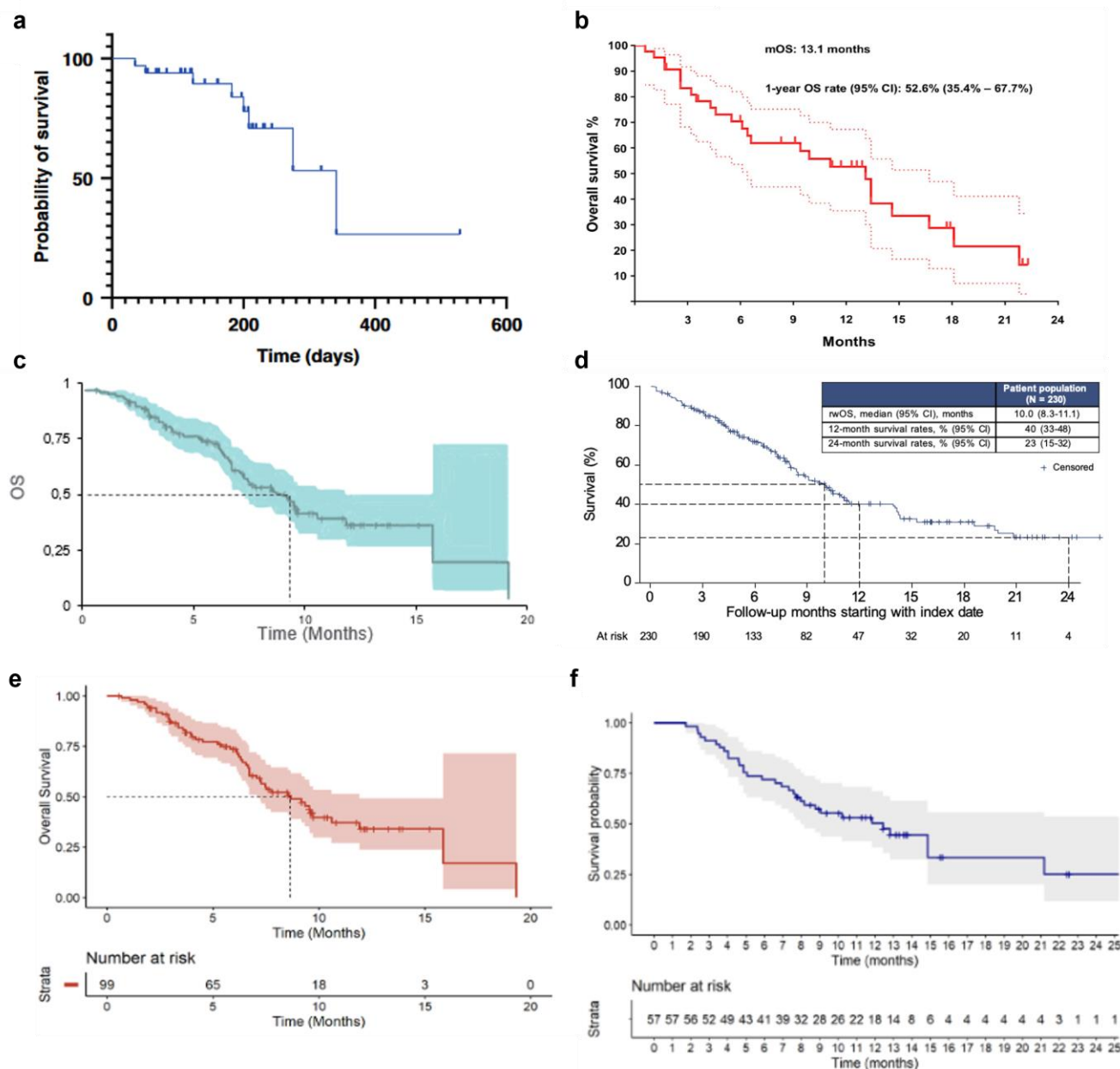
e – średnia (błąd standardowy średniej (SEM)).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy s. 41-42.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (a) Wielka Brytania (b) Niemcy (c) Francja (d) Stany Zjednoczone (e) Francja (f) Włochy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie odpowiednio: Hanna 2024, Reinisch 2023, AKL Wnioskodawcy s. 45, Kalinsky 2024, De Moura 2024, Caputo 2024.



Rysunek 3. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (a) Wielka Brytania (b) Niemcy (c) Francja (d) Stany Zjednoczone (e) Francja (f) Włochy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie odpowiednio: Hanna 2024, Reinisch 2023, AKL Wnioskodawcy s. 48, Kalinsky 2024, De Moura 2024, Caputo 2024.

Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało od 7% do 33% pacjentów, podczas gdy w głównym badaniu rejestracyjnym ASCENT odsetek ten wyniósł 31%. Ponadto, kontrolę choroby, określoną z wykorzystaniem wskaźnika korzyści klinicznej, który zdefiniowano jako CR + PR + SD, uzyskało od 27% do 60% pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że zestawienie tych wyników należy interpretować z ostrożnością ze względu na różny okres obserwacji czy odmienną charakterystykę pacjentów włączanych do badań.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie	Alaklabi 2024	bd	bd (27%) ^a

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	n/N (%)
(ORR)	Auprih 2023	4,7 (2,6-6,7)	1/15 (7%) ^b
	Cabral 2023	8,5 (2,7-13,8)	2/10 (20%)
	Loirat 2023	9,6 (bd)	31/103 (30%)
	De Moura 2024	9,7 (bd)	29/99 (29%)
	Caputo 2024	10,6 (10,0; NE)	19/57 (33%) ^b
Całkowita odpowiedź (CR)	Auprih 2023	4,7 (2,6-6,7)	0/15 (0%)
	Loirat 2023	9,6 (bd)	2/103 (2%)
	De Moura 2024	9,7 (bd)	2/99 (2%)
	Caputo 2024	10,6 (10,0; NE)	0/57 (0%)
Częściowa odpowiedź (PR)	Alaklabi 2024	bd	25/bd (bd) ^a
	Auprih 2023	4,7 (2,6-6,7)	1/15 (7%)
	Loirat 2023	9,6 (bd)	29/103 (28%)
	De Moura 2024	9,7 (bd)	27/99 (27%)
	Caputo 2024	10,6 (10,0; NE)	19/57 (33%)
Stabilna choroba (SD)	Alaklabi 2024	bd	bd (39%)
	Auprih 2023	4,7 (2,6-6,7)	4/15 (27%)
	Cabral 2023	8,5 (2,7-13,8)	2/10 (20%)
	De Moura 2024	9,7 (bd)	23/99 (23%)
	Caputo 2024	10,6 (10,0; NE)	16/57 (28%)
Progresja choroby (PD)	De Moura 2024	9,7 (bd)	44/99 (44%)
	Caputo 2024	10,6 (10,0; NE)	22/57 (39%)
Wskaźnik korzyści klinicznej ^c	Alaklabi 2024	bd	46/94 (49%)
	Auprih 2023	4,7 (2,6-6,7)	4/15 (27%)
	Walsh 2023	bd	76/126 (60%)
	Cabral 2023	8,5 (2,7-13,8)	6/10 (60%)

*publikacje pełnotekstowe; bd – brak danych, NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a – Nie podano liczby pacjentów, dla których dokonano oceny odpowiedzi na leczenie (N).

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

c – Definiowany jako CR + PR + SD.

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 43-44. W tabeli pominięto wiersze z obliczeniami własnymi Wnioskodawcy.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 19. Główne uwagi i wnioski z przeglądów systematycznych dot. skuteczności

Badanie	Najważniejsze uwagi i wnioski
Afzal 2023	<ul style="list-style-type: none"> 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+. 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]). <p>Jakość przeglądu: Krytycznie niska jakość wg AMSTAR2.</p>
Kathpalia 2024	<ul style="list-style-type: none"> Terapia SAC stosowana u pacjentów z opornym 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. Korzyści wynikające z terapii SAC przeważały nad toksycznością, zważywszy na istotną poprawę OS i CBR. <p>Jakość przeglądu: Krytycznie niska jakość wg AMSTAR2.</p>

Badanie	Najważniejsze uwagi i wnioski
Leung 2023	<ul style="list-style-type: none"> 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 nabpaklitakselem (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]). Spośród porównywanych terapii, biorąc pod uwagę OS, SAC ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (83%), dla dwóch kolejnych ocenionych najwyższej terapii, czyli pembrolizumabu i atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem prawdopodobieństwo wynosiło odpowiednio 34% i 24%. 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). <p>Jakość przeglądu: Krytycznie niska jakość wg AMSTAR2.</p>
Shi 2024	<ul style="list-style-type: none"> SAC wykazywał najlepsze działanie terapeutyczne spośród wszystkich analizowanych terapii w zakresie PFS, OS i ORR. 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]). U pacjentów leczonych SAC w porównaniu z TPC (CTH) odnotowano istotnie statystycznie wyższy ORR (OR [95% CI] = 10,82 [5,58; 20,97]). <p>Jakość przeglądu: Krytycznie niska jakość wg AMSTAR2.</p>
Madsen 2024	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p>Jakość przeglądu: Krytycznie niska jakość wg AMSTAR2.</p>

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 61.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

GŁÓWNE BADANIE REJESTRACYJNE

Zaprzestanie terapii i zdarzenia niepożądane

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny było istotnie statystycznie niższe w przypadku pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi chemioterapię.

Tabela 20. Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC, dane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)

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

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 33.

Zgodnie z przedstawionymi danymi, dla dłuższego okresu obserwacji, terapia sacytuzumabem gowitekanu w porównaniu z chemioterapią wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Z kolei w przypadku krótszego okresu obserwacji istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

Tabela 21. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii TNBC, DCO: 11.03.2020 r. Kolorem szarym zakreślono wiersze, które są tożsame z DCO: 25.02.2021 r.

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

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 34, Bardia 2024, EPAR Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].

W ramieniu interwencji w porównaniu z komparatorem istotnie statystycznie niższe było ryzyko występowania trombocytopenii. Z kolei wyższe ryzyko występowania zaobserwowano w przypadku neutropenii (w tym ≥ 3. stopnia), niedokrwistości, biegunki (w tym ≥ 3. stopnia), nudności, wymiotów, zaparć, bólu brzucha, zakażeń układu moczowego i górnych dróg oddechowych oraz zmęczenia, hipomagnezemii, bólu stawów, bezsenności, łysienia i wysypki. Szczegółowe informacje nt. poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziale 4.5. AKL Wnioskodawcy.

BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Zaprzestanie terapii i zdarzenia niepożądane

Zgodnie z *Kalinsky et al.*, *Loirat et al.* oraz *De Moura et al.* zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny odnotowano u odpowiednio 91%, 76% i 76% pacjentów. Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaraportowano, w zależności od badania, u 1 do 12% pacjentów.

Tabela 22. Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych SAC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

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

Przyczyna zaprzestania terapii	Badanie	Mediana (zakres) okresu obserwacji [miesiące]	n/N (%)
	De Moura 2024*	9,7 (bd)	1/99 (1%)
	Caputo 2024	10,6 (10,0; NE)**	3/57 (5%)

*publikacje pełnotekstowe.

**mediana (95% CI)

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 50.

Zdarzenia niepożądane zareportowano u 98%, 87% i 96% pacjentów, a AE ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 51%, 60% i 49% chorych leczonych sacytuzumabem gowitekanu^{10, 11, 12}.

Podobnie jak w przypadku głównego badania rejestracyjnego ASCENT, u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, w tym: neutropenię oraz niedokrwistość, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, a także zmęczenie oraz łysienie. Szczegółowe informacje nt. poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziale 5.3 AKL Wnioskodawcy.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 23. Główne wnioski z przeglądów systematycznych dot. bezpieczeństwa

Badanie	Najważniejsze uwagi i wnioski
Kathpalia 2024	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 modyfikację dawkowania.
Leung 2023	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.
Shi 2024	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.

Źródło: AKL Wnioskodawcy s. 61.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Trodelvy został poddany ocenie Agencji w zakresie efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętą refundacją w ramach Funduszu Medycznego (raport nr: WS.435.4.2024.2.¹³).

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

Analizie poddano dane dotyczące 417 pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.9.FM., włączonych w okresie od 3 listopada 2022 r. do 26 czerwca 2024 r. 99,8% pacjentów stanowiły kobiety. U wszystkich pacjentów potwierdzono rozpoznanie ICD-10: C50, potrójnie ujemny, zaawansowany rak piersi. Spośród zakwalifikowanych pacjentów leczenie otrzymało 395 osób. Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny

¹⁰ Alaklabi 2024.

¹¹ Auprih 2023.

¹² Caputo 2024.

¹³ Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego nr: WS.435.4.2024.2.

<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>

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

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 11 miesięcy natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji ok. 5 miesięcy. Porównując te wyniki do oczekiwanych wartości tj. odpowiednio 11,8 oraz 4,8, można zauważyć, że uzyskane wyniki nie są gorsze od wyników osiągniętych w badaniu klinicznym. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych różnic między grupami. Uzyskane wyniki z zakresu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji porównano z wynikami otrzymanymi w analizach danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach europejskich. Prezentowały się one nie gorzej niż te uzyskane w populacji polskiej. W przypadku populacji z programu lekowego włączonej do analizy jedynie u ok. 14% pacjentów odnotowano CR lub PR w dowolnym momencie leczenia. Na podstawie danych pacjentów, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie wyznaczono czas trwania tej odpowiedzi (DOR). Mediana DOR wyniosła 3,1 miesiąca (Q1– Q3: 1,9 – 5,1). W trakcie leczenia sacytuzumabem gowitekanu odsetek pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby był wysoki i wynosił 71,9% (284 pacjentów z 395 wszystkich leczonych). W badaniu rejestracyjnym odnotowano lepsze wyniki: wyższy odsetek odpowiedzi (31%) z dłuższym czasem trwania odpowiedzi (6,3 miesiąca).

U 110 z 370 pacjentów (29,7%) włączonych do analizy odnotowano toksyczność leczenia w trakcie trwania obserwacji. Wśród tych pacjentów, toksyczność prowadzącą do dyskontynuacji leczenia zaobserwowano u ok. 21%. Toksyczność stopnia ≥ 3 wg CTCAE pojawiła się u ok. 11% chorych. Zgodnie z pozyskanymi z bazy SMPT danymi, najczęstszymi obserwowanymi zaburzeniami w wynikach morfologii krwi były: niedokrwistość (anemia) oraz neutropenia, obserwowane u odpowiednio 10,5% oraz 6,2% pacjentów. Ponadto, u pacjentów odnotowano również przypadki m.in. leukopenii (1,9%), leukocytozy (1,9%) czy małopłytkowości (1,6%). Ogólny profil bezpieczeństwa zaobserwowany u pacjentów z programu lekowego pokrywa się z zaobserwowanym podczas przeprowadzania badania klinicznego, gdzie jako najczęstsze hematologiczne zdarzenia odnotowano neutropenię, anemię oraz leukopenię.

Ze względu na niewielką populację pacjentów (7 w przypadku olaparybu oraz 37 w przypadku talazoparybu) włączoną do analizy oraz krótki czas obserwacji, nie jest możliwe wiarygodne zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej w niniejszym raporcie technologii z olaparybem oraz talazoparybem, które zostały wyłonione jako najbardziej odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Trodelvy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej Wnioskodawcy wskazano, iż w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono wyszukiwanie 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) oraz Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA). Jako datę ostatniego przeszukiwania wymienionych baz wskazano 26.05.2024 r.

Poniżej przedstawiono komunikaty związane z bezpieczeństwem stosowania leku Trodelvy. Szczegółowe informacje nt. zdarzeń niepożądanych raportowanych przez EMA i WHO oraz ww. komparatorów zawiera rozdział 8. AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazuje na dwa dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment committee*, PRAC) odnalezione na stronie EMA dotyczące sacytuzumabu gowitekanu. Jeden z dokumentów dotyczy zmian w ChPL oraz ulotce produktu leczniczego w związku z rozszerzeniem wskazań do stosowania dla leku Trodelvy¹⁴. Z kolei w dokumencie z marca 2023 roku odnaleziono zalecenie uzupełnienia ChPL i ulotki o informacje na temat zapalenia płuc jako często występującego zdarzenia niepożądanego¹⁵. Na stronie EMA podana jest informacja, że lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu pod względem bezpieczeństwa jego stosowania. Z kolei na stronie FDA zidentyfikowano komunikaty dotyczące zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia neutropenii, biegunki, reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów. Ponadto w ChPL uzupełniono informację na temat zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1¹⁶. Nie

¹⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].

¹⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].

¹⁶ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2442> [dostęp: 25.09.2024].

zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SAC na stronach URPL i MHRA.

Analitycy Agencji 25.09.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPLWMIpB¹⁷, EMA¹⁸, FDA¹⁹ i MHRA²⁰. Odnaleziono jeden dodatkowy dokument PRAC dotyczący przedłożenia zaktualizowanego planu zarządzania ryzykiem (ang. *risk management plan*, RMP) w celu usunięcia niektórych obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania leku²¹.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Trodelvy:

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Trodelvy, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu SAC należą: zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia, nadwrażliwość, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, łysienie, wysypka, świąd, ból pleców, ból stawów, zmęczenie i zmniejszenie masy ciała.

Z kolei często występujące działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $<1/10$) obejmują: zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, grypa, opryszczka jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, hipofosfatemia, hipokalcemia, lęk, zaburzenia smaku, wodnisty wyciek z nosa, niedrożność nosa, krwawienie z nosa, duszność wysiłkowa, kaszel produktywny, zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, choroba refluksowa przełyku, wzdęcie, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, skurcze mięśni, dyzuria, krwiomocz, ból, dreszcze, zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji.

Ponadto w ChPL Trodelvy wymieniono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem leku dotyczące: identyfikacji (dot. nazwy i numeru serii podawanego produktu), neutropenii, biegunki, nadwrażliwości, nudności i wymiotów, sodu, toksyczności dla zarodka i płodu oraz stosowania u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii, gorączki neutropenicznej i niedokrwistości oraz innych działań niepożądanych po rozpoczęciu leczenia sacytuzumabem gowitekanu u pacjentów ze znaną zmniejszoną aktywnością UGT1A1, zalecane jest ich ściśle monitorowanie pod kątem działań niepożądanych. Jeśli jednak nie są dostępne informacje na temat aktywności UGT1A1, jego określenie nie jest konieczne, ponieważ postępowanie w przypadku działań niepożądanych, w tym modyfikacja zalecanej dawki, będzie takie samo dla wszystkich pacjentów.

Informacje odnalezione w przeszukiwanych bazach pokrywają się z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Trodelvy.

4.3. Komentarz Agencji

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali informacje przedstawione w AKL Wnioskodawcy sprawdzając ich zgodność z danymi źródłowymi. Nie odnaleziono nieścisłości, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie. Należy jednak zaznaczyć, że część z publikacji włączonych do analizy nie była dostępna (Loirat 2023, Afzal 2023, Kathpalia 2024, Leung 2023, Shi 2024, Auprih 2023), a więc sprawdzenie poprawności przedstawionych przez Wnioskodawcę danych nie było możliwe.

¹⁷ <https://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 25.09.2024].

¹⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> [dostęp: 25.09.2024].

¹⁹ <https://www.fda.gov/> [dostęp: 25.09.2024].

²⁰ <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> [dostęp: 25.09.2024].

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2024_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

Należy nadmienić, że Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej, co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności oraz dodatkowo analizę kosztów-efektywności z latami życia jako uwzględnioną miarą efektów zdrowotnych.

Horyzont

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę dane dotyczące oczekiwanego przeżycia pacjentów z populacji docelowej, horyzont taki uznano za dożywotni. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę dla 2-letniego horyzontu czasowego, co odpowiada zakresowi danych z badania klinicznego ASCENT, na podstawie którego otrzymano dane o efektywności.

Perspektywa

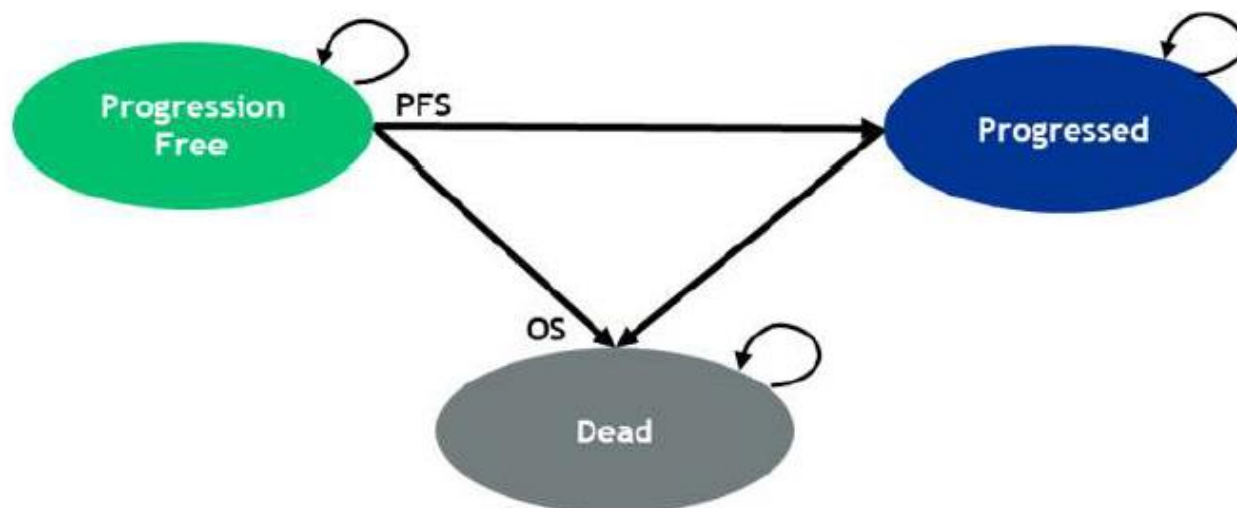
Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ+pacjent). Ze względu na brak współpłacenia za leki uwzględnione w analizie podstawowej, wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame.

Porównanie

Komparatorem jest chemioterapia (CTH) w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce.

Struktura modelu

Modelowanie oparto na globalnym modelu, prognozującym koszty i efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym. Otrzymany model pozwala na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu (ang. *partitioned survival model*, PSM). Modelowanie składa się z następujących stanów zdrowia: przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD) oraz zgon. Model dostosowano do warunków polskich.



Abbreviations: OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Schemat zaimplementowano z opisu modelu globalnego.

Rysunek 4. Struktura modelu Wnioskodawcy

Źródło: AE Wnioskodawcy, s. 15.

W modelu cykl trwa 7 dni. Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Uwagi Analityków:

- Wnioskodawca nie podaje uzasadnienia, dla którego wybrano 7-dniowy cykl dla modelu. W ocenie analityków, aby model jak najbardziej odzwierciedlał warunki rzeczywiste, długość cyklu powinna odpowiadać zapisom programu lekowego B.9.FM., który określa monitorowanie pacjenta nie rzadziej niż co 9 tygodni. W praktyce klinicznej ocena skuteczności leczenia nie jest wykonywana tak często jak zostało to założone przez Wnioskodawcę, w związku z czym pacjenci często otrzymują leczenie mimo progresji choroby, która jest stwierdzana na kolejnych wizytach kontrolnych, co może mieć wpływ na ogólną kosztocłonność i efektywność kosztową terapii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego ASCENT, które jest jedynym uwzględnionym badaniem w analizie klinicznej.

W badaniu ASCENT wykazano, że stosowanie sacytuzumabu gowitekanu (SAC) w porównaniu z chemioterapią (CTH) przyczynia się do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana PFS dla SAC wynosi 4,8 miesiąca, zaś dla CTH 1,7 miesiąca. Współczynnik hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) wraz z przedziałem ufności dla punktu końcowego progresja choroby lub zgon wyniósł 0,41 [0,33; 0,52]. Mediana OS dla ocenianej interwencji wyniosła 11,8 miesiąca oraz dla CTH 6,9 miesiąca (wartość HR = 0,51 [0,42; 0,63]). Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wyniósł 31% dla SAC oraz 4% dla CTH. Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub wyższego była wyższa dla ocenianej interwencji niż dla chemioterapii.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,

- koszty opieki terminalnej.

W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości zostały uwzględnione także koszty leków dodatkowych stosowanych w celu zapobiegania występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podstawowym TNBC.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Użyteczności stanów zdrowia

Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 3.5. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto wartości użyteczności na podstawie danych z badania ASCENT zakładając zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia PFS między SAC i CTH oraz brak zróżnicowania w stanie PD zgodnie z rekomendacjami autorów modelu globalnego.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu alternatywnych źródeł danych dla użyteczności stanów zdrowia.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki w przyjętym horyzoncie czasowym () z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	SAC	CTH
Przy uwzględnieniu RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez uwzględnienia RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	879 304	

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie AE Wnioskodawcy, s. 66-67, 95-96.

Zgodnie z wynikami Wnioskodawcy w wariantcie podstawowym analizy kosztów-użyteczności, średni całkowity koszt terapii dla pojedynczego pacjenta w zakresie wnioskowanego wskazania refundacyjnego w wariantcie z RSS oszacowano na PLN. W porównaniu do leczenia za pomocą chemioterapii zastosowanie ocenianej technologii jest PLN. Oszacowana dla populacji docelowej średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: QALY dla SAC oraz QALY dla CTH. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi QALY. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania SAC zamiast CTH oraz przy uwzględnieniu RSS wynosi PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku

zastosowania SAC zamiast CTH oraz przy uwzględnieniu RSS wynosi [REDACTED] PLN. Obie wartości, zarówno ICUR jak i ICER znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Należy nadmienić, że Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej, co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń uwzględniających [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia ws. minimalnych wymagań stawianych analizom HTA, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności²².

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Trodelvy, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania SAC zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [REDACTED] PLN. Wnioskowana wartość ceny zbytu netto jest [REDACTED] od oszacowanej wartości progowej.

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Trodelvy, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania SAC zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [REDACTED] PLN. Wnioskowana wartość ceny zbytu netto jest [REDACTED] od oszacowanej wartości progowej.

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi SAC nad CHT w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Opis poszczególnych parametrów wraz z odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa umieszczono w rozdziale 2.13. Analiza ekonomicznej Wnioskodawcy.

Wyniki ze względu na QALY

Prawdopodobieństwo opłacalności SAC względem CTH dla progów opłacalności [REDACTED] wynosi [REDACTED] a następnie [REDACTED] dla progów opłacalności równego [REDACTED].

Wyniki ze względu na LY

Prawdopodobieństwo opłacalności SAC względem CTH dla progów opłacalności [REDACTED] wynosi [REDACTED] a następnie [REDACTED] dla progów opłacalności równego [REDACTED].

²² 190 380 PLN/QALY

5.2.3.2. **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- danych dotyczących efektów zdrowotnych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- względnej intensywności dawki SAC,
- kosztów CTH (komparator oraz kolejne linie leczenia),
- stosowania leków dodatkowych.

Zgodnie z przyjętą metodyką dla jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono stosowanie leków dodatkowych. Wyniki dla pozostałych scenariuszy przedstawiają wyłącznie wydatki płatnika publicznego stanowiące jednocześnie łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów.

Wyniki przedstawiono zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przyjęta technika analityczna (CUA) jest uzasadniona istotnymi statystycznie różnicami w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. W ramach AKL wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni ().
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości: probabilistyczną oraz jednokierunkową.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- W obliczeniach koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja choroby. W praktyce klinicznej kolejna linia leczenia może rozpoczynać się przed wystąpieniem progresji choroby, np. gdy wcześniejsze leczenie zostanie przerwane z innych powodów.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- W pierwotnej analizie ekonomicznej z uwzględnieniem RSS [redacted]. W ramach uzupełnienia Wnioskodawca przekazał nowe analizy natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej, co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania ASCENT. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania terapii dla SAC i CTH modelowane są na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w modelu globalnym na podstawie danych surowych z randomizowanego badania ASCENT. Badanie ASCENT jest również źródłem danych dla określenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, z tego względu zastosowano wartości z dostępnych zagranicznych źródeł literaturowych.
- Udziały schematów stosowanych w ramach CTH (ramię komparatora) oraz udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu [redacted]

Komentarz Analityków:

- Ze względu na otwarty charakter badania ASCENT ocena stanu zdrowia pacjentów mogła być stronicza, w związku z czym oszacowane użyteczności stanu zdrowia przez Wnioskodawcę mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości.
- W ramach weryfikacji danych dot. charakterystyki pacjentów, zestawiono wybrane zaimplementowane dane z badania rejestracyjnego, które mogą wpływać na koszty zastosowanej technologii czy też prawdopodobieństwo przeżycia, z informacjami z bazy SMPT dla programu lekowego B.9.FM. Wartości te są do siebie zbliżone.

Tabela 26. Zestawienie charakterystyki pacjentów

Parametr	Badanie ASCENT (średnia)	Baza SMPT (średnia)
Wiek (lata)	54	57
Waga (kg)	71,1	69
Powierzchnia ciała (m ²)	1,78	1,74

Źródło: opracowanie własne Agencji.

- Dodatkowo wybiórczo sprawdzono informacje zaczerpnięte z komunikatów NFZ oraz Obwieszczeń Ministra Zdrowia. Dane te były zgodne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 75):

- W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W ocenie analityków Agencji model globalny funkcjonuje poprawnie w pierwotnym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego. Model zawiera liczne, wieloelementowe formuły, co ogranicza możliwość analizy wpływu zmiany połączeń na wyniki analizy.

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano wyniki modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu.

W analizie uwzględniono 8 opracowań dotyczących analiz ekonomicznych.

Z kolei zgodnie z raportem dot. oceny efektywności leku Trodelvy, gdzie porównano wyniki z badania rejestracyjnego ASCENT do wyników uzyskanych w ramach przeprowadzonej oceny efektywności na podstawie danych rzeczywistych w warunkach polskich, uzyskano zbliżone mediany zarówno w zakresie OS jak i PFS. Odmiennie wartości odnotowano jedynie dla odsetka obiektywnych odpowiedzi, który był zdecydowanie niższy w populacji polskiej aniżeli uzyskany w badaniu klinicznym.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca przedstawił porównania z danymi rzeczywistymi dotyczącym przeżycia wolnego od progresji choroby i/lub przeżycia całkowitego.

W ramach przeprowadzonej wcześniej przez Agencję oceny efektywności dla leku Trodelvy również zestawiono wyniki z badania rejestracyjnego z danymi rzeczywistymi uzyskanymi w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.9.FM. Ogólne wnioski wskazują, że pacjenci leczeni w ramach programu lekowego, w zakresie dwóch z trzech wskaźników uzyskali wyniki podobne do uczestników badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Mediany przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji wyznaczone na podstawie danych z programu lekowego (odpowiednio 11 oraz 5 miesięcy) były zbliżone do tych osiągniętych w badaniu klinicznym (odpowiednio 11,8 oraz 4,8 miesiąca). Wnioskodawca, w ramach odpowiedzi na pismo dot. minimalnych wymagań, jakie powinna spełniać ocena HTA, uzupełnił również swój opis walidacji zewnętrznej o wyniki z opublikowanego raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności dla leku Trodelvy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. Natomiast Wnioskodawca wraz z aktualizacjami do analiz nie dostarczył dokumentu elektronicznego dla nowych modeli, które uwzględniałyby [redacted], co uniemożliwia weryfikację poprawności obliczeń. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu sacytuzumabu gowitekanu ze środków publicznych w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjentów).

Horyzont czasowy

Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy uwzględnia 2-letni horyzont czasowy (okres 01.2025 – 12.2026).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący dotyczył sytuacji, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu od roku 2025. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest finansowana w populacji docelowej spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości (warianty A-K, tab. 46, A.2.2., BIA Wnioskodawcy).

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający wszystkie kryteria włączenia do leczenia w II lub III lub IV linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego TNBC w ramach programu lekowego B.9. FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”. Dodatkowo w celu kwalifikacji pacjenta do leczenia SAC wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego).

W oszacowaniach populacyjnych w analizie podstawowej, przyjęto, że tam, gdzie możliwe, podstawowym źródłem danych będą rejestry/ badania epidemiologiczne, które bazując na dużych populacjach, stanowią bardziej wiarygodne źródło danych niż badanie ankietowe. W przypadku niedostępności danych z rejestrów/ badań epidemiologicznych wykorzystano [redacted].

Oszacowania podzielono na 2 etapy – w pierwszym wskazano liczbę nowych chorych z zaawansowanym TNBC, w drugim określono liczbę tych chorych, którzy przebyli leczenie systemowe, kwalifikujące ich do populacji docelowej.

Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano poniższe dane źródłowe (zgodnie z rozdz. 2.5, BIA Wnioskodawcy):

- Dane z bazy KRN oraz z raportów MPZ 2015 i 2018;
- Dane z publikacji - Więckowska 2015;

- Dane epidemiologiczne z publikacji: Howlader 2014, Hammond 2016, Fallahpour 2017, Ess 2018, Grinda 2021;
- Badanie ankietowe Wnioskodawcy – poufne.

Przeprowadzono również obliczenia przy wykorzystaniu alternatywnych źródeł wartości poszczególnych parametrów populacyjnych. Szczegółowy opis źródeł danych i uzasadnienie przyjętych założeń zamieszczono w aneksie A.3.2., BIA Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W BIA Wnioskodawcy określono, iż docelowy udział SAC w przyjętej populacji docelowej wyniesie [REDACTED]

Oszacowania oparto o [REDACTED]

W scenariuszu nowym w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których docelowe udziały SAC [REDACTED].

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty kolejnych linii po progresji choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis metodyki analizy kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej CUA Wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebność populacji uwzględnioną w BIA Wnioskodawcy.

Tabela 27. Liczebność populacji docelowej w latach 2025-2026

Liczba pacjentów	2025	2026
Scenariusz istniejący		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: BIA Wnioskodawcy, s.48.

Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym wynosi [REDACTED] osób w I roku (2025 r.) oraz [REDACTED] w II roku (2026 r.).

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	91 170 000	95 770 000		

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie BIA Wnioskodawcy, s. 49 – 50, 66 – 67.

Wyniki z perspektywy wspólnej, ze względu na zakładany sposób finansowania sacytuzumabu gowitekanu oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej dla leków uwzględnionych w analizie, są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 91,17 mln zł w I roku oraz około 95,77 mln zł w II roku.

Należy zaznaczyć, że Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zauważono różnice w liczbie pacjentów leczonych w programie B.9.FM za pomocą SAC w stosunku do danych z NFZ, jednak z uwagi na brak dostępu do portalu IKAR weryfikacja przyczyny lub źródła tych różnic nie jest możliwa.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości w różnych wariantach (od A do K - opis parametrów w tab. 45, BIA Wnioskodawcy).

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według Wnioskodawcy (rozdz. 7, BIA Wnioskodawcy):

- „Prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w kolejnych latach obliczono na podstawie historycznych danych KRN, MPZ oraz na podstawie opinii ekspertów. Każda prognoza oparta na danych historycznych, podobnie jak wykorzystanie opinii ekspertów, są obarczone ryzykiem błędu (błąd prognozy lub rozbieżność opinii względem przyszłej praktyki klinicznej).
- Udział schematów stosowanych w ramach chemioterapii w populacji docelowej zostało określono w oparciu o wyniki badania ankietowego otrzymanego od Zamawiającego. Badanie obejmowało czas sprzed rozpoczęcia finansowania SAC ze środków publicznych.
- Rozpowszechnienie SAC określono na podstawie danych odnośnie liczby pacjentów leczonych w 2023 r. w programie lekowym B.9.FM oraz oszacowanej liczebności populacji docelowej w tym roku. Na podstawie tych danych założono, że osiągnięte jest docelowe rozpowszechnienie.
- Dane dotyczące skuteczności dla SAC oraz CTH przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej (CUA, Wnioskodawcy). Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Realne ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach CTH przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną, w której zostały one określone na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków, danych z komunikatu DGL NFZ lub przyjęto zgodnie z wykazem leków refundowanych. W praktyce rynkowej mogą istnieć czynniki obniżające realne ceny leków, które nie są widoczne w cenach jednostkowych obliczonych na podstawie wymienionych źródeł danych, np. mechanizmy podziału ryzyka zawarte między producentami leków a Ministrem Zdrowia.
- W niniejszej analizie przyjęto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia w kolejnych liniach na podstawie analizy ekonomicznej [CUA, Wnioskodawcy]. Z tego powodu ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące tych kosztów są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.
- Od lipca 2023 r. pacjenci z TNBC mają dostęp do leczenia z zastosowaniem pembrolizumabu w ramach I linii leczenia. Refundacja pembrolizumabu na wcześniejszej linii leczenia może spowodować opóźnienie włączania pacjentów do analizowanej populacji docelowej (pacjenci na co najmniej II linii leczenia).”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

W ramach weryfikacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA Wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę Wnioskowania z analizy. Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. Model można uznać za aktualny na dzień złożenia w wniosku w zakresie danych wejściowych. Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy jest niepewność związana z wykorzystaniem nieaktualnych danych pochodzących z ankiety

Wnioskodawcy z 2021 roku, która przeprowadzona była jeszcze przed refundacją ocenianej technologii w ramach Funduszu Medycznego. Dane te dotyczą terapii alternatywnych oraz częstości ich stosowania w populacji docelowej w Polsce oraz danych populacyjnych w zakresie ocenianego wskazania. Z uwagi na brak dostępnych danych część założeń do szacowania populacji bazuje na zagranicznych danych epidemiologicznych, więc nie odnosi się bezpośrednio do warunków polskich, co może mieć wpływ na ostateczną wartość oszacowania. Dodatkowo niepewność oszacowania populacji docelowej przenosi się na szacowanie udziałów leku Trodelvy w populacji docelowej. Należy również zaznaczyć, że Wnioskodawca nie dostarczył zaktualizowanych, [REDAKTOWANE], modeli w wersji elektronicznej, co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmian parametrów, których Wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Dotyczy to parametrów populacyjnych, kosztowych czy dotyczących udziałów leków w populacji docelowej. Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian i ich uzasadnieniem znajduje się w tabeli 43, w aneksie A.2.1, BIA Wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ jako sumę wydatków płatnika w czasie 2 lat refundacji, przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ dla wydatków całkowitych scenariusza nowego – łączne wydatki inkrementalne w latach 2025-2026

Parametr – wariant/ źródło danych (symbol)	Wariant	z RSS [mln PLN]	Bez RSS [mln PLN]	Różnica względem analizy podstawowej [pkt %]
Analiza podstawowa	A0	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zapadalność na raka piersi – wyższa	A1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zapadalność na raka piersi – niższa	A2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Stadium zaawansowania w momencie diagnozy – ankieta	B1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
TNBC w momencie diagnozy – ankieta	C1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Progresja do postaci zaawansowanej – z badania	D1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmiana fenotypu raka piersi po progresji do postaci zaawansowanej – ankieta	E1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie systemowe w chorobie niezaawansowanej (CHT okołoperacyjna) - wyższy	F1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Leczenie systemowe w chorobie niezaawansowanej (CHT okołoperacyjna) - niższy	F2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odsetek pacjentów z leczeniem systemowym choroby zaawansowanej - wyższy	G1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odsetek pacjentów z leczeniem systemowym choroby zaawansowanej - niższy	G2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Docelowe udziały Trodelvy w populacji docelowej – max	H1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Docelowe udziały Trodelvy w populacji docelowej – min	H2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Względna intensywność dawki SAC – 100%	I1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt CTH – max	J1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt CTH – min	J2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Parametr – wariant/ źródło danych (symbol)	Wariant	z RSS [mln PLN]	Bez RSS [mln PLN]	Różnica względem analizy podstawowej [pkt %]
Analiza podstawowa	A0	[REDACTED]	[REDACTED]	1
Koszt leczenia w kolejnej linii - max	K1	[REDACTED]	[REDACTED]	1
Koszt leczenia w kolejnej linii - min	K2	[REDACTED]	[REDACTED]	1

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie BIA Wnioskodawcy, s. 69-71.

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy uwzględniające [REDACTED] natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. Z tego względu Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Należy zaznaczyć, że Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy [REDACTED] natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej co uniemożliwia weryfikację nowych obliczeń.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że finansowanie ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 91,17 mln zł w I roku oraz około 95,77 mln zł w II roku.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych ma raka piersi (ICD-10: C50) jest praktycznie tożsama z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego B.9.FM. Jediną różnicę stanowi dopisanie sacytuzumabu gowitekanu do punktu 2. rozdziału 2.2 Monitorowanie leczenia.

Tabela 31. Opinia Eksperta dot. zaproponowanej zmiany zapisów programu lekowego

<p>Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego zaproponowaną zmianą jest dopisanie sacytuzumabu gowitekanu do punktu 2. rozdziału 2.2 Monitorowanie leczenia, który stanowi, że „badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu” (zmiana została zakreślona kolorem żółtym w projekcie programu lekowego).</p> <p>Czy powyższa zmiana zapisu programu lekowego jest uzasadniona klinicznie? Proszę o komentarz, wraz z przywołaniem odpowiednich wytycznych klinicznych i dowodów naukowych.</p>	<p><i>W charakterystyce produktu leczniczego są jasno określone toksyczności i wynikające z w/w zalecenia dotyczące monitorowania tych działań. Nie wyszczególniono toksyczności kardiologicznych co oznacza, że nie obserwowano w/w.</i></p>
--	---

W tabeli poniżej zestawiono zaproponowane zmiany zapisów programu lekowego z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trodelvy.

Tabela 32. Zestawienie proponowanej zmiany zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Proponowane zmiany zapisów programu lekowego	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>„2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu oraz olaparybu, oraz sacytuzumabu gowitekanu:</p> <p>a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;”</p>	<p><u>Zaburzenia kardiologiczne:</u> Brak zapisów odnoszących się do zaburzeń kardiologicznych.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego:</u> 4.8 Działania niepożądane <u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> (...) Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (50,7%), leukopenia (10,5%), biegunka (10,3%), niedokrwistość (9,3%), zmęczenie (6,8%), gorączka neutropeniczna (6,1%), hipofosfatemia (4,2%), duszność (3,1%), limfopenia (2,9%), ból brzucha (2,8%), nudności (2,8%), wymioty (2,5%), hipokaliemia (2,5%), zapalenie płuc (2,3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,2%). Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,8%), biegunka (3,9%), neutropenia (2,6%) oraz zapalenie płuc (2%).</p>	<p>Kryteria wykluczenia z głównego badania rejestracyjnego obejmowały m.in.:</p> <p>Niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego lub zastoinowa niewydolność serca występujące w ciągu 6 miesięcy od randomizacji lub klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca (inne niż stabilne migotanie przedsionków) wymagające leczenia przeciwaritmicznego w historii.</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że na dzień zakończenia prac analitycznych, nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zaburzeń kardiologicznych u pacjentów stosujących produkt leczniczy Trodelvy. Podobne spostrzeżenia wyraziła dr Emilia Filipczyk-Cisarż, zaznaczając, że przy omawianym preparacie nie odnotowano istotnych toksyczności kardiologicznych i zlecane są nadmierne ilości badań przy monitorowaniu leczenia.</p>

Źródło: Projekt programu lekowego B.9.FM., ChPL Trodelvy oraz EPAR Trodelvy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu (lek Trodelvy) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.09.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *trodelvy*, *sacituzumab gowitecan*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie rekomendacje pozytywne oraz pozytywne warunkowo. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Niektóre organizacje zwracają uwagę na za wysoką cenę leku i wskazują na konieczność jej obniżenia do takiego poziomu aby leczenie sacytuzumabem gowitekanu było efektywne kosztowo. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla leku Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/chapter/1-Recommendations</p>	<p>pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Zazwyczaj stosowaną metodą leczenia potrójnie ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi jest chemioterapia. Dowody z badań klinicznych wskazują, że sacytuzumab gowitekanu wydłuża czas do pogorszenia choroby i czas życia w porównaniu z chemioterapią. Sacytuzumab gowitekanu spełnia kryteria NICE pozwalające uznać go za lek przedłużający życie. Oszacowania efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z powyższym zaleca się jego stosowanie.</p>
<p>CADTH 2022 Kanada https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0254%20Trodelvy%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf</p>	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym co najmniej jedną z powodu choroby przerzutowej</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo Uzasadnienie: CADTH zaleca, aby lek Trodelvy był refundowany w ramach publicznych planów lekowych dla dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali 2 lub więcej wcześniejszych terapii, w tym co najmniej 1 z powodu choroby przerzutowej, jeśli spełnione są określone warunki. Trodelvy powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu raka. Cena leku Trodelvy musi zostać obniżona, aby była kosztowo-efektywna i przystępna cenowo.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/trodelvy_060422_summary_ct19684.pdf	jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii systemowych, z których co najmniej jedna była stosowana w zaawansowanej postaci choroby	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Komitet uważa, że korzyści kliniczne płynące ze stosowania leku TRODELVY (sacituzumab gowitecan) w ocenianym wskazaniu są znaczące.
HIS 2022 Szkocja https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacituzumab-govitecan-trodelvy-full-smc2446/	leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii ogólnoustrojowych, z których co najmniej jedna była podawana z powodu nieresekcyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Sacituzumab gowitekanu, w porównaniu z różnymi chemioterapiami jednolekowymi, znacząco poprawił przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite u dorosłych z mTNBC, bez przerzutów do mózgu, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy chemioterapii, w tym taksany.
NCPE 2022 Irlandia https://www.ncpe.ie/sacituzumab-govitecan-trodelvy-hta-id-22007/	w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej terapii systemowych, w tym co najmniej jedną z nich z powodu zaawansowanej choroby	Rekomendacja: pozytywna warunkowo Uzasadnienie: Uznano, że sacytuzumab gowitekanu może działać równie dobrze lub lepiej niż inne metody leczenia we wskazanej jednostce chorobowej. Jednakże jego cena jednak zbyt wysoka w porównaniu z innymi metodami leczenia tej choroby w związku z czym terapia ocenianą technologią nie jest opłacalna. NCPE zaleca rozważenie refundacji sacytuzumabu gowitekanu, w przypadku obniżenia ceny leku i osiągnięcia efektywności kosztowej porównywalnej z istniejącymi terapiami.
ZORG 2024 Niderlandy https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/07/09/pakketadvies-sacituzumab-govitecan-trodelvy-bij-borstkanker-herbeoordeling	w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii systemowych, w tym jedną linię terapii zawierającej taksany i co najmniej jedną w przypadku choroby zaawansowanej	Rekomendacja: pozytywna warunkowo Uzasadnienie: Sacituzumab gowitekanu jest zgodny z aktualnym stanem wiedzy i praktyki w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii systemowych, w tym jedną linię terapii zawierającej taksany i co najmniej jedną w przypadku choroby zaawansowanej. Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca włączenie sacytuzumab gowitekanu do pakietu ubezpieczeniowego dla tego wskazania. Instytut Opieki Zdrowotnej uważa, że rabat w wysokości co najmniej 55% jest odpowiedni. Zgodnie z zaleceniami z 2022 r. negocjacje powinny uwzględniać fakt, że można spodziewać się rozszerzenia wskazań dla sacytuzumabu gowitekanu.
G-BA 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_EN.pdf	w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe, w tym co najmniej jedną z nich z powodu zaawansowanej choroby	Rekomendacja: Do załącznika XII włączono substancję czynną sacytuzumab gowitekanu. Uzasadnienie: Ogólna ocena wskazuje na istotną dodatkową korzyść ze stosowania sacytuzumabu gowitekanu u dorosłych z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali dwie lub więcej terapii systemowych, w tym co najmniej jedną z powodu zaawansowanej choroby.

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Tak	2L+	Nie dotyczy
Bułgaria	Tak	2L+	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	2L+	Nie dotyczy
Dania	Tak	2L+	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	Cały zakres	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Tak	2L+	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	2L+	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Tak	2L+	Nie dotyczy
Islandia	Tak	2L+	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Tak	2L+	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	100% zarejestrowanych	Nie dotyczy
Łotwa	Tak	2L+	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100% zarejestrowanych	Nie dotyczy
Norwegia	Tak	2L+	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Tak	2L+	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	2L+	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	2L+	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	Cały zakres	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	2L+	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Tak	2L+	Nie dotyczy

2L+ - druga lub kolejna linia leczenia.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Trodelvy jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 16 państwach finansowanie technologii medycznej jest ograniczone do drugiej lub kolejnej linii leczenia. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.08.2024, znak PLR.4500.2455.2024.4.MKO (data wpływu do AOTMiT 07.08.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, GTIN: 05391507146816, we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. *metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Problem zdrowotny

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) stanowi około 15–20% wszystkich przypadków tej choroby i charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem. Terminem tym określa się podtyp raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego — oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 — HER-2.

Rak ten jest wysoce agresywny, a u niemal połowy pacjentów z TNBC rozwijają się odległe przerzuty. Nawrotowy i przerzutowy TNBC ma złe rokowanie, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 15% i medianą całkowitego przeżycia wynoszącą 9-17 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

W zakresie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) europejskie i amerykańskie organizacje są ze sobą zgodne. Wytyczne ESMO i NCCN wskazują SAC jako preferowaną opcję leczenia przerzutowego TNBC w II linii, a jako alternatywę wskazują na chemioterapię (CHT). NCCN dodaje, że SAC może być rozważany w kolejnych liniach leczenia, o ile nie był stosowany w drugiej linii. Wytyczne ACS i ASCO rekomendują leczenie przerzutowego TNBC za pomocą SAC, jeśli pacjent otrzymał wcześniej co najmniej 2 linie leczenia – w przypadku zaleceń ASCO jest to silna rekomendacja z wysokiej jakości dowodami.

ACS wskazuje SAC jako opcję w leczeniu zaawansowanego TNBC (po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia) obok preferowanej chemioterapii – chemoterapeutyki mogą być stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu. W zaleceniach NCCN dla raka piersi HR+ lub HR- i HER2- wśród chemioterapii, która może być zastosowana w TNBC w II, III i kolejnych liniach, znajdują się tożsame preferowane schematy: antracykliny (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna), taksany (paklitaksel), anty-metabolity (kapecytabina, gemcytabina), inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina). Inne rekomendowane schematy zawierają cyklofosamid, docetaksel, paklitaksel związany z albuminami, epirubicyna, czy iksabepilon.

W Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 18 września 2024 r. we wskazaniu C50 – nowotwór złośliwy piersi, poza ocenianą technologią refundowane są następujące substancje czynne, pokrywające się z wyżej już wymienionymi: cyklofosamid i metotreksat w ramach refundacji aptecznej, talozoparyb i olaparyb w ramach programu lekowego oraz w ramach CHT: kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, paklitaksel, doksorubicyna (również pegylowana i niepegylowana liposomalna), chlorowodorek doksorubicyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, cholorowodorek epirubicyny, metoreksat, fluorouracyl i trastuzumab.

W opinii eksperta aktualnie stosowanymi opcjonalnymi technologiami medycznymi w Polsce dla sacytuzumabu gowitekanu są: taksany, doksorubicyna i kapecytabina (po 10% pacjentów stosujących te technologie w liniach leczenia II-IV) oraz olaparyb w przypadku mutacji BRCA (30% pacjentów stosujących go w liniach I-III). Leczenie sacytuzumabem gowitekanem obejmuje aktualnie wg eksperta 70% pacjentów z TNBC w liniach leczenia I-IV.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Lek Trodelvy porównywano ze standardowym leczeniem w jednym badaniu rejestracyjnym ASCENT z udziałem 529 pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, z czego co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów przyjmujących lek Trodelvy wyniosła 4,8 miesiąca (95% CI: 4,1–5,8) (n=267) w porównaniu z 1,7 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących standardowe leczenie.

Z kolei mediana przeżycia pacjentów stosujących lek Trodelvy wyniosła 11,8 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących standardowe leczenie.

Publikacje wykorzystujące dane rzeczywiste w większości są spójne i potwierdzają efektywność ocenianej technologii wykazując zbliżone wyniki do wyników z badania ASCENT.

Dodatkowo ocena efektywności dla leku Trodelvy przeprowadzona przez Agencję w sierpniu br. wykazała podobne mediany dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji do wyników otrzymanych w badaniu rejestracyjnym.

Analiza bezpieczeństwa

U osób przyjmujących lek Trodelvy w badaniu klinicznym ASCENT:

- Poważne działania niepożądane wystąpiły u 27% pacjentów.
- Poważne działania niepożądane u >1% pacjentów obejmowały neutropenię (7%), biegunkę (4%) i zapalenie płuc (3%).
- 5% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.
- Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia produktem TRODELVY wystąpiły u 63% pacjentów. Najczęstszymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożdanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były neutropenia (47%), biegunka (5%), zakażenie układu oddechowego (5%) i leukopenia (5%).
- Dawki zmniejszono u 22% pacjentów w celu opanowania działań niepożądanych. Najczęstszymi (>4%) działaniami niepożdanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były neutropenia (11%) i biegunka (5%).

Najczęstsze działania niepożądane leku Trodelvy obejmują: zmniejszenie liczby białych oraz czerwonych krwinek, biegunkę, nudności, uczucie zmęczenia lub osłabienia, utratę włosów, zaparcia, podwyższony poziom cukru we krwi, obniżony poziom albumin we krwi, wymioty, zmniejszony apetyt, zmiany w badaniu czynności nerek, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi, obniżony poziom magnezu, potasu i sodu we krwi.

Poważne działania niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 1,2% pacjentów otrzymujących lek Trodelvy, w tym w wyniku niewydolność oddechowa (0,8%) i zapalenia płuc (0,4%).

Profil bezpieczeństwa uzyskany w ramach przeprowadzenia badania klinicznego ASCENT pokrywał się zarówno z badaniami RWE przeprowadzonymi w innych krajach, jak również z oceną efektywności dla leku Trodelvy wykonaną przez Agencję.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono chemioterapię (CHT) obejmującą leczenie wybranymi schematami wskazanymi [redacted] dot. alternatywnych metod leczenia dla ocenianej technologii.

W ocenie analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej, przy czym są one tożsame ze względu na bezpłatne otrzymywanie leku przez pacjenta. Pod uwagę wzięto jedynie koszty bezpośrednie. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano następujące instrumenty dzielenia ryzyka:

[redacted]

[redacted]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wyniósł [redacted], wartość ta znajduje się powyżej aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Wnioskodawca zaproponował następujące warianty dot. cen dla preparatu Trodelvy:

[redacted]

Ceny progowe dla założonego progu opłacalności tj. 190 380 zł/QALY, wyniosły [redacted] (w przypadku ICUR) oraz [redacted] (w przypadku ICER).

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym wynosi [redacted] osób w I roku (2025 r.) oraz [redacted] w II roku (2026 r.).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania sacytuzumabu oraz aktualny sposób finansowania leków uwzględnionych w analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy dla perspektywy płatnika publicznego wskazują, że kontynuacja finansowania ocenianej technologii lekowej [redacted]

[redacted] W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około 91,17 mln zł w I roku oraz około 95,77 mln zł w II roku.

W ramach analizy wrażliwości oceniono 17 scenariuszy, które dotyczyły parametrów populacyjnych, kosztowych, oraz dotyczących udziałów leków. [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zaproponowana zmiana w programie lekowym dot. usunięcia wybranych badań z listy obligatoryjnych badań kontrolnych dla pacjentów leczonych ocenianą technologią, wydaje się zasadna, ze względu na brak odnotowanych zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania leku Trodelvy. Potwierdza to również dr Emilia Filipczyk-Cisarż, zaznaczając, że przy omawianym preparacie nie odnotowano istotnych toksyczności kardiologicznych i zlecane są nadmierne ilości badań przy monitorowaniu leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie rekomendacje pozytywne oraz pozytywne warunkowo. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Niektóre organizacje zwracają uwagę na za wysoką cenę leku i wskazują na konieczność jej obniżenia do takiego poziomu, aby leczenie sacytuzumabem gowitekanu było efektywne kosztowo.

Uwagi dodatkowe



Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli w wersji elektronicznej co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniły wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W ramach analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 5 pkt 1 Rozporządzenia) oraz analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 4 pkt 1 Rozporządzenia):</p> 	?	<p>Wnioskodawca przekazał uzupełnione analizy natomiast nie dostarczył zaktualizowanych modeli co uniemożliwia weryfikację poprawności przeprowadzonych obliczeń.</p>
<p>W ramach źródeł informacji (§ 8 Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie podano danych osobowych autorów badania ankietowego 	NIE	<p>Odpowiedź Wnioskodawcy: „Dane osobowe autorów badania ankietowego oraz uczestniczących w nim ekspertów nie zostały udostępnione przez firmę zajmującą się wykonaniem badania.”</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alaklabi 2024** 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. https://aacrjournals.org/cancerres/article/84/9_Supplement/PO3-06-10/743555/Abstract-PO3-06-10-Real-World-Outcomes-with [dostęp: 25.09.2024].
- Arnedos 2023** 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. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(23\)01495-3/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)01495-3/fulltext) [dostęp: 25.09.2024].
- Bardia 2024** A. Bardia et al., Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression, *JCO*, 2024, 42(15):1738-1744. DOI: 10.1200/JCO.23.01409
- Cabral 2023** Cabral S, Pereira C, Cardoso C, Gouveia E, Nunes H, Pereira P, Brito M. (2023) Sacituzumab govitecan - real-word experience of a Portuguese Cancer Center. Abstract PR131., DOI:10.1016/s0960-9776(23)00695-1
- Caputo 2024** 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.* 14:1362641, DOI:10.3389/fonc.2024.1362641
- De Moura 2024** 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, DOI:10.1007/s12282-024-01565-7.
- Fountzilias 2024** 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. [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(24\)00179-5/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(24)00179-5/fulltext) [dostęp: 25.09.2024].
- Hanna 2024** D. Hanna et al., Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom, *Br J Cancer*, 2024, 130(12):1916-1920. doi: 10.1038/s41416-024-02685-9.
- Kalinsky 2024** 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.* DOI: 10.1007/s10549-024-07412-9
- Loibl 2023** S. Loibl et al., Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *European Journal of Cancer*, 2023, 178:23-33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.10.003
- Madsen 2024** Hammershøi 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2024/9083055?msocid=090efcbdd4936d5836a1ee70d5a06ca6> [dostęp: 25.09.2024].
- Reinisch 2023** Reinisch et al., Safety and effectiveness of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triplenegative breast cancer in real-world settings: first observations from an interdisciplinary breast cancer centre in Germany. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15:17588359231200454. DOI: 10.1177/17588359231200454

Schaffler 2024 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. https://aacrjournals.org/cancerres/article/84/9_Supplement/PO5-16-11/744581/Abstract-PO5-16-11-Novel-antibody-drug-conjugates [dostęp: 25.09.2024].

Singh 2024 Singh. (2024) Real-world outcomes of sacituzumab govitecan in breast cancer. | *Journal of Clinical Oncology*. Abstract e13137. https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e13137 [dostęp: 25.09.2024].

Walsh 2023 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. Abstract 419P. *Annals of Oncology* 34:S359. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)01432-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)01432-1/fulltext) [dostęp: 25.09.2024].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACS 2022 Treatment of Triple-negative Breast Cancer <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/treatment-of-triple-negative.html>

ASCO 2023 B. Moy et al., Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 39 (35), 2021 <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.21.01374>

CADTH 2022 CADTH Reimbursement Recommendation Sacituzumab Govitecan (Trodelvy), *Canadian Journal of Health Technologies*, 2(2), 2022 <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0254%20Trodelvy%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf>

ESMO 2023 ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, Triple-negative Breast Cancer <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/triple-negative-breast-cancer>

G-BA Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Sacituzumab govitecan (breast cancer, triple-negative, at least 2 prior therapies) https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_EN.pdf

HAS 2022 TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 06 APRIL 2022, Sacituzumab govitecan TRODELVY 200 mg powder for concentrate for solution for infusion, First assessment https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/trodelvy_060422_summary_ct19684.pdf

HIS 2022 Medicine advice, sacituzumab govitecan (Trodelvy) <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacituzumab-govitecan-trodelvy-full-smc2446/>

NCCN 2024 NCCN Clinical practice guidelines in oncology – breast cancer ver. 4.2024 – July 3, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

NCPE 2023 The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Sacituzumab govitecan (Trodelvy®). HTA ID: 22007 <https://www.ncpe.ie/sacituzumab-govitecan-trodelvy-hta-id-22007/>

NICE 2022 Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies, 17.08.2022, Recommendations <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/chapter/1-Recommendations>

ZORG 2024 Advies - vergoed sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van borstkanker (herbeoordeling) <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/07/09/pakketadvies-sacituzumab-govitecan-trodelvy-bij-borstkanker-herbeoordeling>

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Trodelvy
CHPL Trodelvy	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.08.2024 r.]			
EMA	European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/homepage [dostęp: 25.09.2024].			

EMA PRAC 2022	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].
EMA PRAC 2023	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].
EMA PRAC 2024	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 13-16 May 2024 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2024_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].
EMA Trodelvy	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy [dostęp: 23.08.2024].
EPAR Trodelvy	European Public Assessment Report Trodelvy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.09.2024].
FDA	Food and Drug Administration https://www.fda.gov/ [dostęp: 25.09.2024].
FDA 2024	Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2442 [dostęp: 25.09.2024].
Jiang 2022	M-P. Jiang et al., <i>The pathological and clinical landscape of refractory metastatic triple negative breast cancer: a narrative review</i> , Ann Transl Med 2022;10(16):907 https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-3434
Lista MZ	Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022 https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022 [dostęp: 23.08.2024].
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency [dostęp: 25.09.2024].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [data dostępu: 23.09.2024].
Ocena efektywności	Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego nr: WS.435.4.2024.2. 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
ORP TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf [dostęp: 23.08.2024].
RMZ minimalne	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345).
Ryś-Bednarska 2012	M. Ryś-Bednarska, H. Romanowicz, Potrójnie ujemny rak piersi — diagnostyka i leczenie, NOWOTWORY Journal of Oncology 2012, volume 62, number 6, 450–454.
TLI Trodelvy	Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>metastatic triple-negative breast cancer</i> , mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Opracowanie analityczne nr: 25/2022 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelvy_25_2022_BIP.pdf
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.urpl.gov.pl/ [dostęp: 25.09.2024].
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

13. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDACTED], wersja 2.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 20.06.2024 r.
- Analiza kliniczna. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDACTED], wersja 3.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 20.06.2024 r.
- Analiza ekonomiczna. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDACTED], wersja 3.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 21.06.2024 r.
- Analiza wpływu na budżet. SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI, [REDACTED], wersja 4.0, HTA Consulting sp. z o.o. sp.k., Kraków, 21.06.2024 r.
- Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Trodelvy® (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2. Kraków, wrzesień 2024.