

## **ANALIZA KLINICZNA**



# **SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO, HER2-UJEMNEGO HORMONOWRAŻLIWEGO RAKA PIERSI**

Wersja 1.0





# Spis treści

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>                                                                            | <b>6</b>  |
| <b>NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE .....</b>                                                                  | <b>9</b>  |
| <b>STRESZCZENIE.....</b>                                                                               | <b>10</b> |
| <b>1. WSTĘP .....</b>                                                                                  | <b>13</b> |
| 1.1. Cel analizy klinicznej .....                                                                      | 13        |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....                                                              | 13        |
| <b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>                                                             | <b>15</b> |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....                                                   | 15        |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....                                                            | 15        |
| 2.3. Wyszukiwanie badań.....                                                                           | 16        |
| 2.3.1. Strategia wyszukiwania .....                                                                    | 16        |
| 2.3.2. Przeszukane bazy informacji medycznej .....                                                     | 17        |
| 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....                                                          | 17        |
| 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych ..... | 18        |
| 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....                                                       | 19        |
| 2.5. Analiza wyników .....                                                                             | 19        |
| <b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>                                                  | <b>21</b> |
| 3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej.....                                                | 21        |
| 3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....                                                  | 24        |
| 3.2.1. Badanie TROPiCS-02.....                                                                         | 24        |
| 3.2.2. Badanie EVER-132-002.....                                                                       | 26        |
| 3.2.3. Analiza homogeniczności.....                                                                    | 29        |
| <b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>                                                              | <b>33</b> |
| 4.1. Progresja choroby .....                                                                           | 33        |
| 4.2. Przeżycie całkowite .....                                                                         | 36        |
| 4.3. Odpowiedź na leczenie .....                                                                       | 39        |
| 4.4. Zaprzeszanie terapii .....                                                                        | 43        |
| 4.5. Zdarzenia niepożądane .....                                                                       | 44        |
| 4.6. Jakość życia pacjentów .....                                                                      | 58        |
| <b>5. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ .....</b>                                                              | <b>74</b> |
| <b>6. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII .....</b>                                                        | <b>75</b> |

|                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>7. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....</b>                                                             | <b>76</b>  |
| <b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>                                                               | <b>80</b>  |
| 8.1. Komunikaty bezpieczeństwa .....                                                                            | 80         |
| 8.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO .....                                                    | 85         |
| 8.3. Dane z bazy FAERS.....                                                                                     | 88         |
| 8.4. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL .....                                                | 88         |
| <b>9. WNIOSKI .....</b>                                                                                         | <b>90</b>  |
| <b>10. OGRANICZENIA .....</b>                                                                                   | <b>91</b>  |
| <b>11. DYSKUSJA .....</b>                                                                                       | <b>94</b>  |
| <b>12. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA<br/>24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU.....</b> | <b>98</b>  |
| <b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                                                   | <b>99</b>  |
| <b>14. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>                                                                 | <b>106</b> |
| <b>ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ .....</b>                                                                         | <b>113</b> |
| A.1. Strategie wyszukiwania badań .....                                                                         | 113        |
| A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....                           | 115        |
| <b>ANEKS B. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY .....</b>                                                              | <b>117</b> |
| <b>ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>                                               | <b>120</b> |
| C.1. Badanie TROPICS-02 .....                                                                                   | 120        |
| C.2. Badanie EVER-132-002 .....                                                                                 | 128        |
| <b>ANEKS D. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA REJESTRACYJNEGO TROPICS-02.....</b>                                        | <b>135</b> |
| D.1. Zaprzeszanie terapii .....                                                                                 | 135        |
| D.2. Ekspozycja na leczenie .....                                                                               | 135        |
| D.3. Analizy w warstwach .....                                                                                  | 136        |
| D.3.1. PFS .....                                                                                                | 136        |
| D.3.2. OS.....                                                                                                  | 137        |
| D.4. Analiza w podgrupach pacjentów w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs<br>HER2-low) .....     | 140        |
| D.4.1. PFS .....                                                                                                | 141        |
| D.4.2. OS.....                                                                                                  | 142        |
| D.4.3. Odpowiedź na leczenie .....                                                                              | 143        |
| <b>ANEKS E. FOREST-PLOT DLA METAANALIZ.....</b>                                                                 | <b>146</b> |
| E.1. Zaprzeszanie terapii .....                                                                                 | 146        |
| E.2. Zdarzenia niepożądane .....                                                                                | 147        |
| E.2.1. Bezpieczeństwo terapii ogółem.....                                                                       | 147        |
| E.2.2. TEAE $\geq 3$ . stopnia .....                                                                            | 149        |

|                 |                                                                        |            |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ANEKS F.</b> | <b>METANALIZA – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI – POPULACJA PO ICDK 4/6.....</b>   | <b>152</b> |
| F.1.            | Progresja choroby .....                                                | 152        |
| F.2.            | Przeżycie całkowite .....                                              | 153        |
| F.3.            | Odpowiedź na leczenie .....                                            | 155        |
| F.4.            | Zdarzenia niepożądane .....                                            | 157        |
| F.5.            | Jakość życia .....                                                     | 157        |
| <b>ANEKS G.</b> | <b>FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>                   | <b>164</b> |
| G.1.            | Formularz do oceny wiarygodności RCT .....                             | 164        |
| G.2.            | Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II ..... | 166        |

## Indeks skrótów

|                  |                                                                                                                           |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AOTMiT</b>    | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                        |
| <b>bd</b>        | Brak danych                                                                                                               |
| <b>BIRC</b>      | Niezależna, zaślepiona komisja<br>( <i>Blinded independent central review</i> )                                           |
| <b>ChPL</b>      | Charakterystyka produktu leczniczego                                                                                      |
| <b>CTH</b>       | Chemioterapia<br>( <i>Chemotherapy</i> )                                                                                  |
| <b>DOR</b>       | Czas trwania odpowiedzi na leczenie<br>( <i>Duration of response</i> )                                                    |
| <b>ECOG</b>      | Skala sprawności chorego wg ECOG<br>( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )                                         |
| <b>EMA</b>       | Europejska Agencja Leków<br>( <i>European Medicines Agency</i> )                                                          |
| <b>ERB</b>       | Erybulina                                                                                                                 |
| <b>ESMO-MCBS</b> | Skala do oceny korzyści klinicznej<br>( <i>European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> ) |
| <b>FDA</b>       | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków<br>( <i>Food and Drug Administration</i> )                                       |
| <b>GEM</b>       | Gemcytabina                                                                                                               |
| <b>HER2</b>      | Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2<br>( <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )                |
| <b>HR</b>        | Hazard względny<br>( <i>Hazard ratio</i> )                                                                                |
| <b>HR+</b>       | Obecność receptorów hormonów steroidowych (hormonowrażliwy rak piersi)<br>( <i>Hormone receptor-positive</i> )            |
| <b>HTA</b>       | Ocena technologii medycznych<br>( <i>Health technology assessment</i> )                                                   |
| <b>IHC</b>       | Badanie immunohistochemiczne                                                                                              |

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

|               |                                                                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RD</b>     | Różnica ryzyka<br>( <i>Risk difference</i> )                                                                      |
| <b>RECIST</b> | Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe<br>( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> ) |
| <b>RR</b>     | Ryzyko względne<br>( <i>Relative risk</i> )                                                                       |
| <b>SAE</b>    | Ciężkie zdarzenia niepożądane<br>( <i>Serious adverse events</i> )                                                |
| <b>SAC</b>    | Sacytuzumab gowitekan                                                                                             |
| <b>SD</b>     | Odchylenie standardowe<br>( <i>Standard deviation</i> )                                                           |
| <b>SDi</b>    | Stabilna choroba<br>( <i>Stable disease</i> )                                                                     |
| <b>TEAE</b>   | Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia<br>( <i>Treatment-emergent adverse events</i> )               |
| <b>TRAE</b>   | Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem<br>( <i>ang. Treament-related adverse events</i> )           |
| <b>TTP</b>    | Czas do progresji choroby<br>( <i>Time to progression</i> )                                                       |
| <b>URPL</b>   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                               |
| <b>WHO</b>    | Światowa Organizacja Zdrowia<br>( <i>World Health Organization</i> )                                              |
| <b>WIN</b>    | Winorelbina                                                                                                       |

## Najważniejsze informacje

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Definicja i epidemiologia</b></p>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet i drugi po raku płuca nowotwór złośliwy przyczyniający się do zgonów kobiet w Polsce.</li> <li>• Hormonowrażliwy (HR+) rak piersi bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) charakteryzuje się obecnością receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych) oraz brakiem nadekspresji receptora HER2.</li> <li>• Rak piersi HR+ HER2- jest najczęściej występującym podtypem klinicznym raka piersi, który odpowiada za około 70% wszystkich przypadków raka piersi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Aktualna praktyka kliniczna</b></p>                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populację docelową stanowią pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii oraz co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej.</li> <li>• Obecnie jedyną opcją terapeutyczną refundowaną w Polsce i stosowaną w praktyce klinicznej w populacji docelowej jest jednolekowa chemioterapia (CTH), charakteryzująca się niską skutecznością, a ze względu na towarzyszące jej stosowaniu zdarzenia niepożądane, ograniczająca dodatkowo jakość życia pacjentów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Sacytuzumab gowitekan odpowiedzią na potrzeby pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zarejestrowany w lipcu 2023 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) sacytuzumab gowitekan (SAC, produkt leczniczy Trodelvy®) to jedyny lek, o potwierdzonej skuteczności, przeznaczony do stosowania w populacji docelowej.</li> <li>• Działanie SAC polega na związaniu się przeciwciała anti-Trop 1 z wcześniej zlokalizowanym specyficznym antygenem znajdującym się na powierzchni komórki nowotworowej, wniknięciu do komórki nowotworowej i uwolnieniu leku cytotoksycznego, który doprowadza do apoptozy komórki nowotworowej.</li> <li>• Wysoka skuteczność SAC została udowodniona w dwóch dużych, randomizowanych badaniach III fazy (TROPICS-02 oraz EVER-132-002).</li> <li>• Stosowanie SAC w porównaniu ze standardową CTH w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite, a ponadto istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, która utrzymuje się dłużej niż w przypadku CTH.</li> <li>• Pomimo wyższego ryzyka niektórych zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie leczonej SAC, terapia tym lekiem przyczynia się do poprawy jakości życia chorych. W badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, objawów zmęczenia, bólu i duszności.</li> </ul> |

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodely®) w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+ HER2-), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

## Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowe źródła w celu identyfikacji badań randomizowanych umożliwiających porównanie sacytuzumabu gowitekanu (SAC) z terapią standardową leczenia zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-, jaką stanowi chemioterapia (CTH), a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych.

## Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne III fazy (**TROPiCS-02** oraz **EVER-132-002**) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo sacytuzumabu gowitekanu (SAC) ze standardową chemioterapią (CTH) oraz 3 przeglądy systematyczne obejmujące ocenę stosowania SAC w analizowanej populacji chorych. Do analizy klinicznej włączono także jedno badanie efektywności rzeczywistej opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego.

## Charakterystyka badań klinicznych

Badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 stanowiły wieloośrodkowe randomizowane, otwarte próby kliniczne III fazy, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SAC z CTH w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których zastosowano wcześniej leczenie systemowe, obejmujące co najmniej dwie uprzednie linie CTH systemowej, lek z grupy taksanów oraz co najmniej jedną terapię hormonalną. W badaniu TROPiCS-02 dodatkowo wymagano aby pacjenci przebyli wcześniej co najmniej jedną terapię z użyciem inhibitorów CDK 4/6.

Kryteria włączenia do badania TROPiCS-02 spełniło 543 pacjentów przydzielonych losowo do ramienia SAC (272 pacjentów) oraz do ramienia CTH (271 pacjentów). Do badania EVER-132-002 włączono z kolei 331 pacjentów (166 oraz 165 odpowiednio do ramienia SAC oraz CTH).

Prawie wszystkimi uczestnikami w obu badaniach były kobiety (99%). W badaniu TROPiCS-02 67% populacji stanowili pacjenci rasy białej, z kolei w badaniu EVER-132-002 populację stanowili wyłącznie pacjenci rasy azjatyckiej. Do obu badań włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, przy czym pacjenci o stopniu sprawności 1 w badaniu TROPiCS-02 stanowili 56%, natomiast w badaniu EVER-132-002 78% populacji. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapeutycznego leczenia choroby zaawansowanej wynosiła 3 w

badaniu TROPiCS-02 oraz 2 w badaniu EVER-132-002. Inhibitory CDK 4/6 stosowano uprzednio u niemal wszystkich pacjentów z badania TROPiCS-02 (99%) oraz u około połowy chorych (49%) z badania EVER-132-002.

Pacjenci w grupach badanych otrzymywali SAC dożylnie w dawce 10 mg/kg w 1. oraz 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali monochemioterapię z wykorzystaniem jednego z 4 leków tj. erybuliny, winorelbiny, gemcytabinę lub kapecytabiny (wg decyzji lekarza). Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o zaprzestaniu leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym obu badań było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji.

## Wyniki analizy skuteczności

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

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, obejmującego:
  - 38-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby w oparciu o wyniki metaanalizy indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 (HR = 0,62 [0,50; 0,77]),
  - 33-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby w oparciu o wyniki metaanalizy wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 (HR = 0,67 [0,55; 0,83]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, obejmującego:
  - 34-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w oparciu o wyniki metaanalizy IPD z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 (HR = 0,66 [0,55; 0,80]),
  - 30-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w oparciu o wyniki metaanalizy wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 (HR = 0,70 [0,58; 0,86]),

uzyskania odpowiedzi na leczenie wyrażonej poprzez

- uzyskania kontroli choroby wyrażonej poprzez blisko

Co więcej, odpowiedzi na leczenie SAC były długotrwałe. Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizując wyniki z zakresu bezpieczeństwa należy wziąć pod uwagę różnice w czasie ekspozycji na terapię SAC i CTH. Mediana czasu ekspozycji na leczenie SAC była dłuższa niż na terapię otrzymywaną w grupie CTH (4,1 vs 2,3 mies. w badaniu TROPiCS-02 oraz 5,1 vs 3,3 mies. w badaniu EVER-132-002).

Pomimo że ekspozycja na leczenie SAC była dłuższa niż na CTH w analizie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do zaprzestania terapii lub redukcji dawek leku. W grupie SAC w porównaniu z CTH istotnie

statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia (77% vs 64%, RR = 1,21 [1,11; 1,33], NNH = 7 [5; 13]) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (26% vs 19%, RR = 1,33 [1,03; 1,72], NNH = 12 [6; 92]), a także ryzyko występowania niektórych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, tj. neutropenii, niedokrwistości, biegunki, zmęczenia i bólu brzucha. Wszystkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych SAC były możliwe do przewidzenia i łatwe do kontrolowania poprzez stosowanie modyfikacji dawek leku lub odpowiednie kointerwencje.

## Wyniki analizy jakości życia

Wykazano przewagę SAC nad CTH odnośnie do jakości życia chorych w oparciu o wyniki kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS. Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie opóźnieniem czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, objawów zmęczenia, bólu i duszności. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez pacjentów przy użyciu skali VAS zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D-5L był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych SAC w porównaniu z CTH. [REDACTED]

## Wnioski końcowe

Sacytuzumab gowitekan to skuteczna opcja leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- bęącym po uprzednim niepowodzeniu różnego rodzaju leczenia systemowego. Sacytuzumab gowitekan w porównaniu ze standardową chemioterapią wydłuża przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite oraz zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, a także przyczynia się do poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszami EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem SAC były zdarzenia hematologiczne (głównie neutropenia) oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe (głównie biegunka), które były łatwe do kontrolowania.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodely®) w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+ HER2-), spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

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

| Obszar                | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | <p>Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby,</li> <li>otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej), oraz</li> <li>spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b>    | Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodely®) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Komparator</b>     | Terapia standardowa obejmująca chemioterapię <sup>a</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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

a) Charakterystykę komparatora przedstawiono w APD [3].

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

Tabela 2.  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

| Kryteria       | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Populacja      | Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-*                                                                                                                                                                 | x                    |
| Interwencja    | Sacytuzumab gowitekan (SAC).                                                                                                                                                                                                                        | x                    |
| Komparator     | Terapia standardowa obejmująca chemioterapię (CTH)**.                                                                                                                                                                                               | x                    |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przżycie całkowite,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul> | x                    |

| Kryteria | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul> |
| Inne     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej)***</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak</li> </ul>                                                                                                                                                                            |

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

\*\* Charakterystykę komparatora przedstawiono w APD [3]. W pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących interwencję z chemioterapią refundowaną w Polsce, stanowiącą komparator dla SAC; dopuszczano badania, w których interwencję porównano z chemioterapią nieobjętą refundacją w Polsce.

\*\*\* W przypadku doniesień dot. ef. rzeczywistej dopuszczano badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.

## 2.3. Wyszukiwanie badań

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

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

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

słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o końcową wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukane bazy informacji medycznej

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

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

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

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2023 roku i zaktualizowano w sierpniu 2024 roku oraz w październiku i grudniu 2024 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego

etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

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

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [6, 7].

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

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

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

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o źródle.

## 2.5. Analiza wyników

### ANALIZA STATYSTYCZNA

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez trzech analityków (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, ang. *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square mean*) i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (LSMD, ang. *least squares mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

## KUMULACJE WYNIKÓW BADAŃ

W analizie klinicznej dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia pacjentów przedstawiono także wyniki opublikowanych oraz dostarczonych przez Zamawiającego metaanaliz badań randomizowanych, przeprowadzonych:

- na podstawie danych z poziomu poszczególnych pacjentów włączanych do badań (*individual patient level/data* – metaanaliza IPD),
- w oparciu o dane raportowane w poszczególnych badaniach (metaanaliza),
- metodą Bayesa (jako analiza wrażliwości, wyłącznie dla przeżycia całkowitego)\*
- metodą IPTW (ang. *Inverse Propensity Treatment Weighting*, jako analiza wrażliwości, wyłącznie dla przeżycia całkowitego).

Dodatkowo, dla pozostałych punktów końcowych (zaprzeszanie terapii, zdarzenia niepożądane), na potrzeby niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono własne metaanalizy, w ramach których testowano różnice pomiędzy grupami oraz stopień heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami. Przyjęto, że w teście statystycznym Cochran Q przy wartości  $p < 0,1$  zakładano istotną heterogeniczność badań i stosowano model losowy (*DerSimonian & Laird*), z kolei przy wartości  $p > 0,1$  zakładano brak istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami i stosowano wówczas model stały (*Mantel-Haenszel*). Korzystano z 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).

### 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

#### 3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 5027 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 4777 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 81 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły:

- 2 badania RCT, w tym badanie rejestracyjne TROPiCS-02 oraz badanie EVER-132-002 porównujące sacytuzumab gowitekan (SAC) z chemioterapią standardową (CTH) opisane w 34 dokumentach (w tym 33 publikacjach oraz [REDACTED], [REDACTED]),
- 3 przeglądy systematyczne Qureshi 2024, Belloni 2024 i Dacoregio 2024 obejmujące ocenę stosowania SAC w analizowanej populacji chorych (Rysunek 1, Tabela 3).

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono opublikowanych w postaci pełnotekstowej badań efektywności rzeczywistej (RWD, *real-world data*) dla SAC w analizowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Do analizy klinicznej włączono badanie RWD opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (Dawood 2024).

Tabela 3.  
Publikacje włączonego do analizy klinicznej

| Lp                           | Publikacja                   | Typ publikacji                               | Ref. |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------|
| Badanie kliniczne TROPiCS-02 |                              |                                              |      |
| 1.                           | Bardia 2023                  | Abstrakt, poster i prezentacja konferencyjna | [8]  |
| 2.                           | Bardia 2024a                 | Abstrakt konferencyjny                       | [9]  |
| 3.                           | Bardia 2024b                 | Abstrakt konferencyjny                       | [10] |
| 4.                           | Clinical Care Options 2022** | Prezentacja konferencyjna                    | [11] |
| 5.                           | Clinical Care Options 2023** | Prezentacja konferencyjna                    | [12] |
| 6.                           | Cortes 2023                  | Abstrakt konferencyjny                       | [13] |
| 7.                           | Heong 2023                   | Abstrakt konferencyjny                       | [14] |
| 8.                           | Marme 2023a                  | Abstrakt i poster konferencyjny              | [15] |
| 9.                           | Marme 2023b                  | Abstrakt i poster konferencyjny              | [16] |
| 10.                          | Qiao 2024                    | Publikacja w formie listu do redakcji        | [17] |

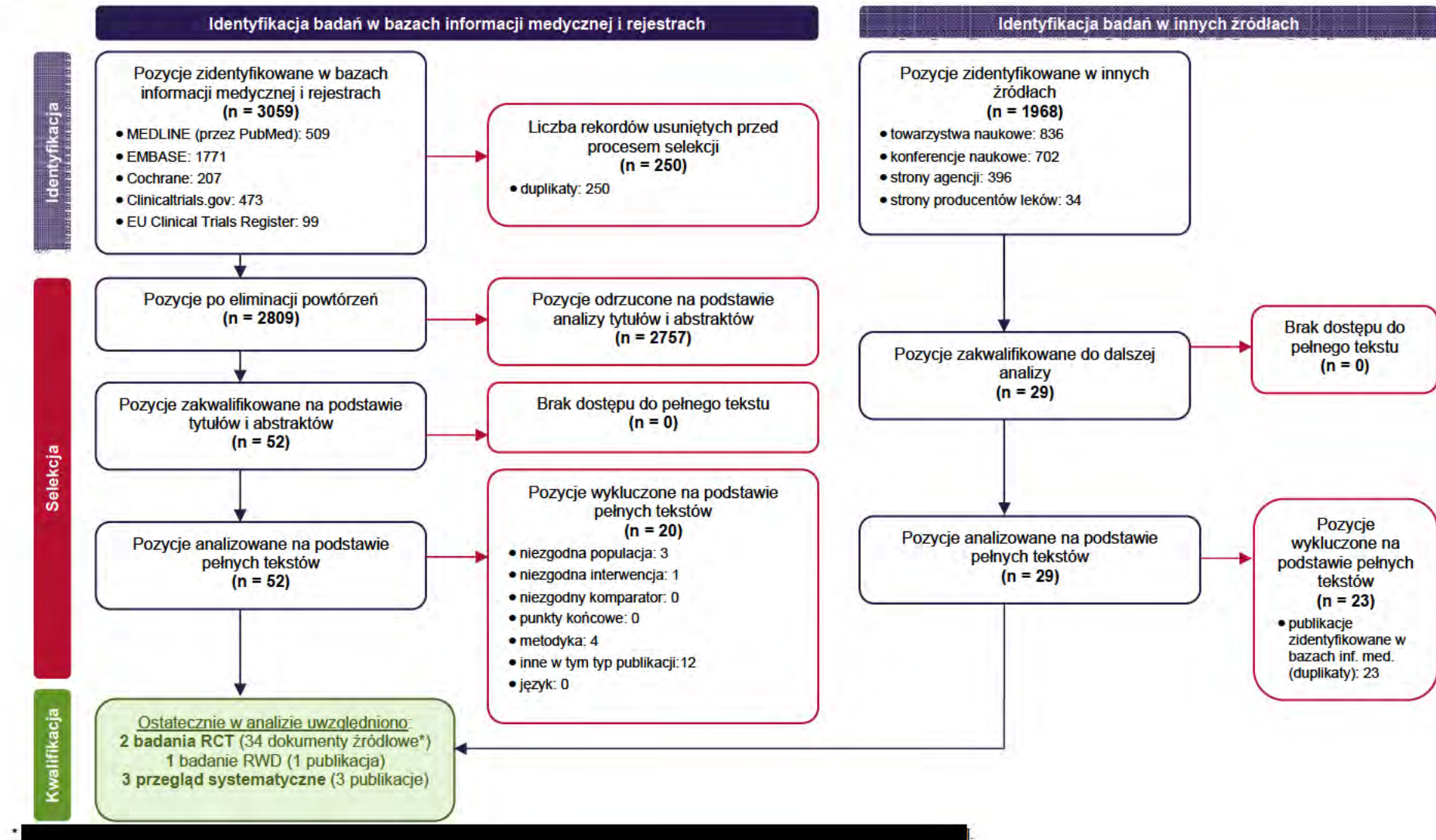
| Lp                                | Publikacja                                         | Typ publikacji                                        | Ref.     |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|
| 11.                               | Rugo 2020a                                         | Publikacja pełnotekstowa                              | [18]     |
| 12.                               | Rugo 2020b                                         | Abstrakt i poster konferencyjny                       | [19]     |
| 13.                               | Rugo 2022a*                                        | Publikacja pełnotekstowa                              | [20]     |
| 14.                               | Rugo 2022b                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [21]     |
| 15.                               | Rugo 2022c                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [22]     |
| 16.                               | Rugo 2022d                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [23]     |
| 17.                               | Rugo 2023a                                         | Publikacja pełnotekstowa                              | [24]     |
| 18.                               | Rugo 2023b                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [25]     |
| 19.                               | Rugo 2024a                                         | Publikacja pełnotekstowa                              | [26]     |
| 20.                               | Rugo 2024b                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [27]     |
| 21.                               | Rugo 2024c                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [28]     |
| 22.                               | Schmid 2022                                        | Abstrakt konferencyjny                                | [29]     |
| 23.                               | Tesch 2023                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [30]     |
| 24.                               | Tolaney 2023a                                      | Abstrakt i prezentacja konferencyjna                  | [31]     |
| 25.                               | Tolaney 2023b                                      | Abstrakt i poster konferencyjny                       | [32]     |
| 26.                               | NCT03901339                                        | Raport z clinicaltrials.gov                           | [33]     |
| 27.                               | EudraCT 2018-004201-33                             | Raport z clinicaltrialsregister.eu                    | [34]     |
| 28.                               | Raport EMA dotyczący oceny sacytuzumabu gowitekanu |                                                       | [35]     |
| Badanie kliniczne EVER-132-002    |                                                    |                                                       |          |
| 29.                               | Xu 2024a*                                          | Publikacja pełnotekstowa                              | [36]     |
| 30.                               | Xu 2024b                                           | Abstrakt konferencyjny                                | [37]     |
| 31.                               | Gluz 2024a                                         | Abstrakt i poster konferencyjny                       | [38]     |
| 32.                               | Gluz 2024b                                         | Abstrakt konferencyjny                                | [39]     |
| 33.                               | NCT04639986                                        | Raport z clinicaltrials.gov                           | [40]     |
| ■                                 | ■                                                  | ■                                                     | ■        |
| Badania efektywności rzeczywistej |                                                    |                                                       |          |
| 35.                               | Dawood 2024                                        | Abstrakt konferencyjny                                | [42]     |
| Przeglądy systematyczne           |                                                    |                                                       |          |
| 36.                               | Qureshi 2024                                       | Publikacja pełnotekstowa                              | [43]     |
| 37.                               | Belloni 2024                                       | Publikacja pełnotekstowa oraz errata do publikacji*** | [44, 45] |
| 38.                               | Dacoregio 2024                                     | Publikacja pełnotekstowa                              | [46]     |

\*Publikacja główna.

\*\*Prezentacja opracowana przez centrum Clinical Care Options podsumowująca wyniki badania TROPiCS-2 prezentowana na kongresie ESMO 2022 oraz ASCO 2023.

\*\*\*Errata nie ma wpływu na dane i wnioski z przeglądu.

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



## 3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

### 3.2.1. Badanie TROPiCS-02

Badanie TROPiCS-02 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SAC z CTH w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których zastosowano wcześniej leczenie systemowe.

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których zastosowano:

- co najmniej 2, ale nie więcej niż 4 uprzednie linie CTH systemowej, w tym jedna z linii leczenia mogła mieć charakter neoadiuwantowy lub adiuwantowy (tylko w przypadku szybkiej progresji po tym leczeniu tj. występującej w ciągu 12 miesięcy),
- lek z grupy taksanów,
- co najmniej jedną terapię hormonalną oraz
- co najmniej jedną terapię z użyciem inhibitorów CDK 4/6.

Kryteria włączenia do badania spełniło 543 pacjentów (populacja ITT), których przydzielono do grupy leczonej SAC (272 pacjentów) lub do grupy otrzymującej CTH (271 pacjentów; Rysunek 2).

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

- 56 (21%) pacjentów stosowało gemcytabinę (GEM) podawaną dożylnie w dawce 800–1200 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu 28 dniowego cyklu,
- 22 (8%) pacjentów stosowało kapecytabinę (KAP) przyjmowaną doustnie w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w 1–14 dniu 21-dniowego cyklu leczenia,
- 63 (23%) pacjentów stosowało winorelbinę (WIN) podawaną dożylnie w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo w 1. dniu każdego tygodnia leczenia (brak informacji o cyklu leczenia),
- 130 (48%) pacjentów stosowało erybulinę (ERB) podawaną dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Ameryka Północna) lub 1,23 mg/m<sup>2</sup> (Europa) w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia.

Spośród cytostatyków stosowanych w ramieniu kontrolnym, refundacji podlegają GEM, KAP i WIN), natomiast ERB nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. We wstępnej analizie klinicznej uwzględnionej w dokumencie APD [3] wykazano jednak, że erybulina jest lekiem o skuteczności co najmniej nie gorszej od pozostałych leków chemioterapeutycznych standardowo stosowanych w terapii raka piersi, które z kolei uznawane są za równorzędne pod względem efektywności klinicznej. Skuteczność komparatora w badaniu odpowiada zatem skuteczności terapii stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej w omawianej populacji w Polsce. Zgodnie z opiniami ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej największe, co najmniej 5% zastępowanie przez

SAC będzie obejmowało kapecytabinę, karboplatinę, winorelbinę oraz gemcytabinę, co oznacza

Leczenie w ramach badania kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub decyzji badacza o zaprzestaniu leczenia. W badaniu dopuszczano także możliwość kontynuowania terapii po progresji choroby, jeżeli w ocenie badacza było ono korzystne klinicznie.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna pomiędzy grupami SAC i CTH. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 57 i 55 lat. Prawie wszystkimi uczestnikami badania były kobiety (99%). Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (68% i 66% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, przy czym u ponad połowy stopień sprawności wynosił 1 (57% vs 54%). U 95% pacjentów w obu grupach występowały przerzuty do narządów trzewnych, gdzie odpowiednio u 84% i 87% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej występowały przerzuty do wątroby. W obu grupach mediana wcześniejszych linii leczenia systemowego wynosiła 7 (zakres od 3 do 17 linii). U niemal wszystkich pacjentów z obu porównywanych grup stosowano wcześniej hormonoterapię (po 99%), inhibitory CDK 4/6 (98% vs >99%) oraz chemioterapię (>99% vs 100%).

Badanie TROPICS-02 zostało zakończone, a jego wyniki pochodzą z trzech analiz:

- pośredniej, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 mies. (*cut-off*: 3 stycznia 2022 roku),
- końcowej/finalnej, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 12,5 mies. (*cut-off*: 1 lipca 2022 roku),
- eksploracyjnej, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 12,8 mies. (*cut-off*: 1 grudnia 2022 roku)<sup>1</sup>.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE) oraz wcześniejsze leczenie hormonalne choroby przerzutowej trwające co najmniej 6 miesięcy (TAK vs NIE). Alokacja pacjentów do grupy badanej i kontrolnej odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IWRS, ang. *interactive web-response system*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania TROPiCS-02 było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC, ang. *Blinded Independent Review Committee*). Ponadto w badaniu oceniano przeżycie całkowite pacjentów, odsetek odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania oraz parametry dotyczące jakości życia, jak również profil bezpieczeństwa terapii. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

<sup>1</sup> Dane z publikacji Tolaney 2023a [23].

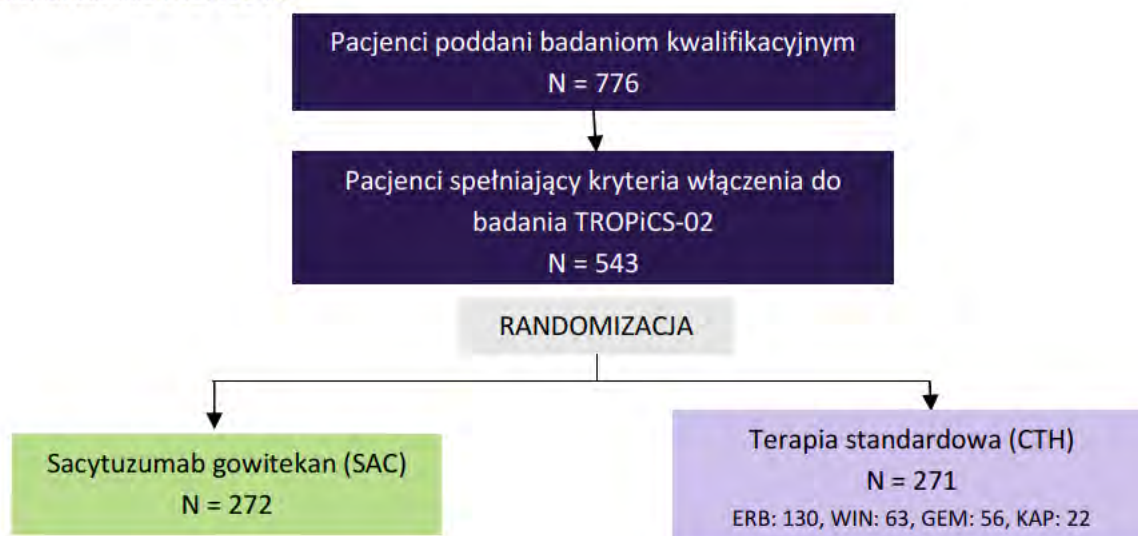
Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach (Tabela 4). Pomimo braku zaślepienia w badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania, zatem zgodnie z algorytmem oceny wiarygodności badania wg Cochrane ryzyko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

Tabela 4.  
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2)

| Domena                                                                    | TROPiCS-02 |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji                  | N          |
| Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | N          |
| Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych                    | N          |
| Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                     | N          |
| Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                 | N          |
| Podsumowanie                                                              | N          |

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

Rysunek 2.  
Schemat badania TROPiCS-02



### 3.2.2. Badanie EVER-132-002

Badanie EVER-132-002 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SAC z CTH w populacji azjatyckiej, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których zastosowano wcześniej leczenie systemowe.

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których zastosowano:

- co najmniej 2, ale nie więcej niż 4 uprzednie linie CTH systemowej, w tym jedna z linii leczenia mogła mieć charakter neoadiuwantowy lub adiuwantowy (tylko w przypadku szybkiej progresji po tym leczeniu tj. występującej w ciągu 12 miesięcy\*),
- lek z grupy taksanów,
- co najmniej jedną terapię hormonalną.

Kryteria włączenia do badania spełniło 331 pacjentów (populacja ITT), których przydzielono do grupy leczonej SAC (166 pacjentów) lub do grupy otrzymującej CTH (165 pacjentów; Rysunek 3). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o zaprzestaniu leczenia.

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

- 10 (6%) pacjentów stosowało gemcytabinę (GEM) podawaną dożylnie w dawce 800–1200 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu 28 dniowego cyklu,
- 11 (7%) pacjentów stosowało kapecytabinę (KAP) przyjmowaną doustnie w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w 1–14 dniu 21-dniowego cyklu leczenia,
- 13 (8%) pacjentów stosowało winorelbinę (WIN) podawaną dożylnie w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo w 1. dniu każdego tygodnia leczenia (brak informacji o cyklu leczenia),
- 131 (79%) pacjentów stosowało erybulinę (ERB) podawaną dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (mezylan erybuliny) lub 1,23 mg/m<sup>2</sup> (erybulina) w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna między grupami SAC i CTH. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 53 i 51 lat. Prawie wszystkimi uczestnikami badania były kobiety (około 100%). Populacja pacjentów włączonych do badania obejmowała wyłącznie rasę azjatycką, a pacjenci pochodzili z Chin, Korei lub Tajwanu. Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, przy czym u większości stopień sprawności wynosił 1 (80% vs 75%). Przerzuty do narządów trzewnych występowały u 89% pacjentów. Inhibitory CDK 4/6 stosowano wcześniej u 49% populacji włączonej do badania.

Badanie EVER-132-002 jest w toku i do tej pory przeprowadzono jedną analizę wyników, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 13,4 mies. (zakres 0,1–28,7).

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w chorobie przerzutowej (TAK vs NIE). Alokacja pacjentów do grupy badanej i kontrolnej odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IVRS lub IWRS, ang. *interactive voice/web-response system*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EVER-132-002 było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC, ang. *Blinded Independent Review*

Committee). Ponadto w badaniu oceniano przeżycie całkowite pacjentów, odsetek odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania oraz parametry dotyczące jakości życia, jak również profil bezpieczeństwa terapii i parametry farmakokinetyczne. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

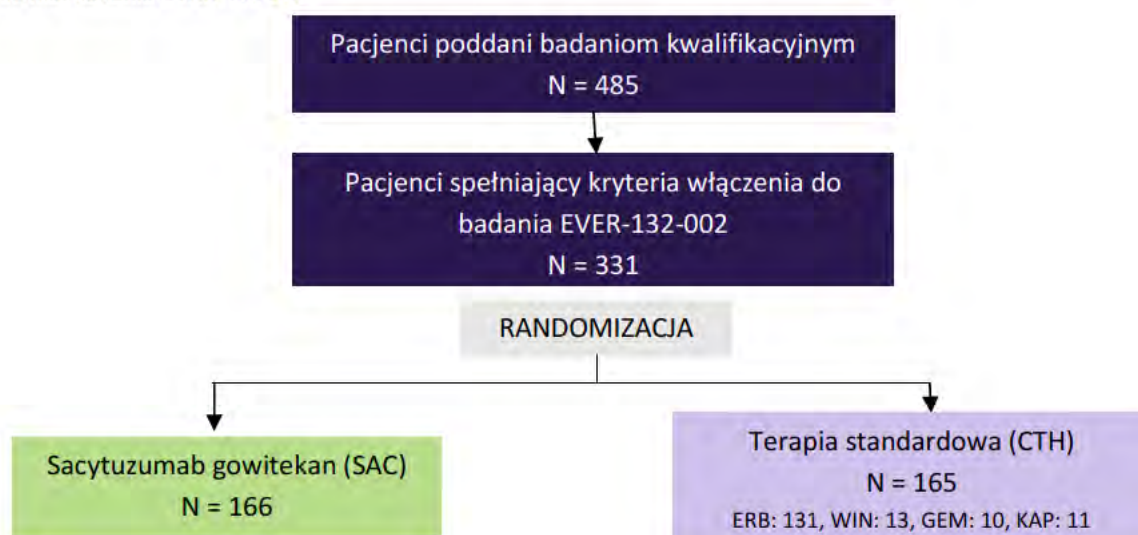
Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach (Tabela 5). Pomimo braku zaślepienia nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania, zatem zgodnie z algorytmem oceny wiarygodności badania wg Cochrane ryzyko błędu w domenie 2. pozostaje niskie. Sponsorem badania była firma Gilead Sciences. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Tabela 5.  
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2)

| Domena                                                                    | EVER-132-002 |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji                  | N            |
| Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | N            |
| Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych                    | N            |
| Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                     | N            |
| Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                 | N            |
| Podsumowanie                                                              | N            |

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

Rysunek 3.  
Schemat badania EVER-132-002



### 3.2.3. Analiza homogeniczności

Badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne (typ badania IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych bez zaślepienia.

Obydwa badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SAC w porównaniu z CTH wśród dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których zastosowano wcześniej leczenie systemowe. Do obu badań włączano pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami CTH, taksanem oraz hormonoterapią. W badaniu TROPiCS-02 kryterium włączenia było dodatkowo wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK 4/6, co nie było wymogiem w badaniu EVER-132-002 (Tabela 6).

Tabela 6.  
Kryteria włączenia do badań randomizowanych dotyczące poprzedniego leczenia

| Kryterium dotyczące poprzedniego leczenia | TROPiCS-02 | EVER-132-002        |
|-------------------------------------------|------------|---------------------|
| 2–4 linie CTH <sup>a</sup>                | TAK        | TAK                 |
| Taksan                                    | TAK        | TAK                 |
| Hormonoterapia                            | TAK        | TAK                 |
| Inhibitor CDK 4/6                         | TAK        | NIE (49% pacjentów) |

a) Co najmniej 2, ale nie więcej niż 4 linie CTH systemowej, w tym jedna z linii leczenia mogła mieć charakter neoadiuwantowy lub adiuwantowy (tylko w przypadku szybkiej progresji po tym leczeniu tj. występującej w ciągu 12 miesięcy).

Do badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 włączono odpowiednio 543 oraz 331 pacjentów. W obu badaniach zastosowano randomizację w układzie 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej ze stratyfikacją. Obydwa badania nie były zaślepiene. Analizę skuteczności obu badań przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (Tabela 7).

Badanie EVER-132-002 jest nadal w toku, natomiast TROPiCS-02 zostało zakończone. Mediana okresu interwencji w badaniu TROPiCS-02 była o miesiąc krótsza niż w badaniu EVER-132-002 (Tabela 7).

Tabela 7.  
Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie metodyki

| Metodyka           | TROPiCS-02         | EVER-132-002       |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Porównanie         | SAC vs CTH         | SAC vs CTH         |
| Liczba pacjentów   | 272 vs 271         | 166 vs 165         |
| Testowana hipoteza | <i>Superiority</i> | <i>Superiority</i> |
| Schemat badania    | RCT                | TAK                |
|                    | Zaślepienie        | NIE                |
| Status badania     | Zakończone         | W toku             |
| Mediana czasu      | Okres interwencji  | 4,1 vs 2,3 mies.   |
|                    |                    | 5,1 vs 3,3 mies.   |

| Metodyka        |                  | TROPiCS-02              | EVER-132-002      |
|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| trwania badania | Okres obserwacji | 12,8 mies. <sup>a</sup> | 13,4 mies.        |
| Analiza wyników | Skuteczność      | ITT                     | ITT               |
|                 | Bezpieczeństwo   | mITT <sup>b</sup>       | mITT <sup>b</sup> |

a) Najdłuższy dostępny okres obserwacji.

b) Pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Interwencję w obu badaniach stanowił SAC w dawkowaniu zgodnym z ChPL. Z kolei w ramieniu kontrolnym stosowano 4 różne leki i w obu badaniach były to: erybulina, winorelbina, gemcytabina lub kapecytabina. W badaniu TROPiCS-02 erybulinę otrzymywała około połowa pacjentów, winorelbine i kapecytabinę po około 20% pacjentów, a u pozostałych chorych stosowano kapecytabinę. Z kolei w badaniu EVER-132-002 u większości pacjentów zastosowano erybulinę (około 80%), a pozostałe cytostatyki podawano z podobną częstością (u 6–8% chorych). Dawkowanie CTH w obu badaniach było jednakowe. W obu badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o zaprzestaniu leczenia (Tabela 8).

Tabela 8.

Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie dawkowania leków

| Lek                                       | TROPiCS-02                                                                                                                  | EVER-132-002                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Udział CTH w ramieniu kontrolnym, n/N (%) |                                                                                                                             |                                                                                                                                 |
| ERB                                       | 130/271 (48%)                                                                                                               | 131/165 (79%)                                                                                                                   |
| WIN                                       | 63/271 (23%)                                                                                                                | 13/165 (8%)                                                                                                                     |
| GEM                                       | 56/271 (21%)                                                                                                                | 10/165 (6%)                                                                                                                     |
| KAP                                       | 22/271 (8%)                                                                                                                 | 11/165 (7%)                                                                                                                     |
| Dawkowanie                                |                                                                                                                             |                                                                                                                                 |
| SAC                                       | 10 mg/kg i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia                                                                     | 10 mg/kg i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia                                                                         |
| ERB                                       | 1,4 mg/m <sup>2</sup> (Ameryka Północna) lub 1,23 mg/m <sup>2</sup> (Europa) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia | 1,4 mg/m <sup>2</sup> (mezylan erybuliny) lub 1,23 mg/m <sup>2</sup> (erybulina) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia |
| WIN                                       | 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu                                                                        | 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu                                                                            |
| GEM                                       | 800–1200 mg/m <sup>2</sup> i.v. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia                                              | 800–1200 mg/m <sup>2</sup> i.v. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia                                                  |
| KAP                                       | 1000–1250 mg/m <sup>2</sup> p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21 dniowego cyklu leczenia                                  | 1000–1250 mg/m <sup>2</sup> p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia                                      |

Obydwa randomizowane badania odpowiadają populacji docelowej niniejszej analizy (Rozdz. 1.2, Tabela 1). W obydwu badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii oraz co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej.

Charakterystyka wyjściowa populacji w obu badaniach była porównywalna pomiędzy grupami (Tabela 9), z wyjątkiem:

- rasy pacjentów (w badaniu EVER-132-002 wyłącznie populacja azjatycka),
- stanu sprawności chorych (do obu badań włączano pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 wg ECOG, jednak w badaniu EVER-132-002 większy odsetek niż w badaniu TROPiCS-02 stanowili pacjenci ze stanem sprawności 1),
- poprzedniego leczenia inhibitorami CDK 4/6 (w badaniu TROPiCS-02 niemal wszyscy pacjenci, a w badaniu EVER-132-002 około 50% chorych) oraz chemioterapią (mediana w badaniu TROPiCS 3, a wartość maksymalna 8, a w badaniu EVER-132-002 mediana 2, a wartość maksymalna 4; Tabela 9).

Tabela 9.  
Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie populacji

| Charakterystyka                                                              |                 | TROPiCS-02 |            | EVER-132-002 |            |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------|--------------|------------|
|                                                                              |                 | SAC        | CTH        | SAC          | CTH        |
| Wiek w latach, mediana (zakres)                                              |                 | 57 (29–86) | 55 (27–78) | 53 (32–72)   | 51 (28–79) |
| Płeć żeńska (%)                                                              |                 | 99%        | 99%        | 100%         | 99%        |
| Rasa (%)                                                                     | Biała           | 68%        | 66%        | 0%           | 0%         |
|                                                                              | Azjatycka       | 4%         | 2%         | 100%         | 100%       |
| Stan sprawności wg ECOG (%)                                                  | 0               | 43%        | 46%        | 20%          | 25%        |
|                                                                              | 1               | 57%        | 54%        | 80%          | 75%        |
| Liczba poprzednich linii leczenia systemowego, mediana (zakres)              |                 | 7 (3–17)   | 7 (3–16)   | bd           | bd         |
| Liczba poprzednich linii CTH, mediana (zakres)                               |                 | 4 (1–9)    | 4 (2–7)    | bd           | bd         |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego, mediana (zakres) |                 | 3 (0–8)    | 3 (1–5)    | 2 (1–4)      | 2 (1–4)    |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego (%)               | 0               | <1%        | 0%         | 0%           | 0%         |
|                                                                              | 1               | 3%         | 1%         | 6%           | 5%         |
|                                                                              | 2               | 38%        | 43%        | 56%          | 56%        |
|                                                                              | ≥3              | 58%        | 56%        | 44%          | 44%        |
| Inhibitory CDK 4/6 w uprzednim leczeniu (%)                                  |                 | 98%        | >99%       | 49%          | 49%        |
| Wczesny nawrót (%)                                                           |                 | 8%         | 8%         | bd           | bd         |
| Chemioterapia adiuwantowa/neoadiuwantowa (%)                                 |                 | 64%        | 68%        | 72%          | 72%        |
| Hormonoterapia w leczeniu raka przerzutowego przez ≥6 mies. (%)              |                 | 86%        | 86%        | 79%          | 76%        |
| Lokalizacja przerzutów                                                       | Narządy trzewne | 95%        | 95%        | 88%          | 89%        |
|                                                                              | Wątroba         | 84%        | 87%        | bd           | bd         |

W obydwu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. W obu badaniach oceniano również przeżycie całkowite i odpowiedź na leczenie, a definicje ocenianych punktów końcowych były jednakowe.

Wyniki w grupie referencyjnej (CTH) w zakresie estymowanych odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz przeżyciem całkowitym różniły się pomiędzy badaniami. W przypadku badania TROPiCS-02 odsetek pacjentów z PFS był wyższy niż w badaniu EVER-132-002 (30% vs 24%), z kolei odsetek pacjentów z OS był niższy (47% vs 62%). Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupach kontrolnych były takie same w obu porównywanych badaniach (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych**

| Punkt końcowy                                                               | TROPiCS-02, N = 271 | EVER-132-002, N = 165 |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| PFS w ocenie niezależnej komisji,<br>6-mies. estymowany odsetek, % [95% CI] | 30% [24; 37]        | 24% [17; 32]          |
| OS,<br>12-mies. estymowany odsetek, % [95% CI]                              | 47% [41; 53]        | 62% [54; 69]          |
| ORR w ocenie niezależnej komisji, n/N (%)                                   | 38/271 (14%)        | 25/165 (15%)          |
| Wskaźnik korzyści klinicznej, n/N (%)                                       | 60/271 (22%)        | 36/165 (22%)          |

Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies. w badaniu TROPiCS-02 oraz 13,4 mies. w badaniu EVER-132-002.

Podsumowując, badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 były zgodne pod względem metodyki oraz interwencji. Różniły się wprawdzie między sobą pod względem charakterystyki populacji (rasa pacjentów, odsetek pacjentów wcześniej leczonych przy użyciu inhibitorów CDK 4/6), obydwa odpowiadają populacji docelowej niniejszej analizy.

W związku z powyższym w analizie klinicznej zdecydowano o przedstawieniu metaanalizy obu badań. Dodatkowo, aby zminimalizować heterogeniczność występującą w badaniach w zakresie wcześniejszego leczenia inhibitorami CDK 4/6, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki metaanalizy obu badań biorąc pod uwagę populację całkowitą z badania TROPiCS-02 (wszyscy leczeni uprzednio inhibitorami CDK 4/6) oraz subpopulację pacjentów z badania EVER-132-002 leczonych uprzednio inhibitorami CDK 4/6 (stanowią oni około połowę z populacji ogólnej tego badania).

## 4. Wyniki analizy klinicznej

### 4.1. Progresja choroby

Skumulowane wyniki badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wskazują, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Uzyskano 38-procentową redukcję ryzyka progresji choroby w metaanalizie IPD oraz 33-procentową redukcję ryzyka progresji choroby w metaanalizie badań (Tabela 11, Wykres 1, Wykres 2).

Tabela 11.  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)

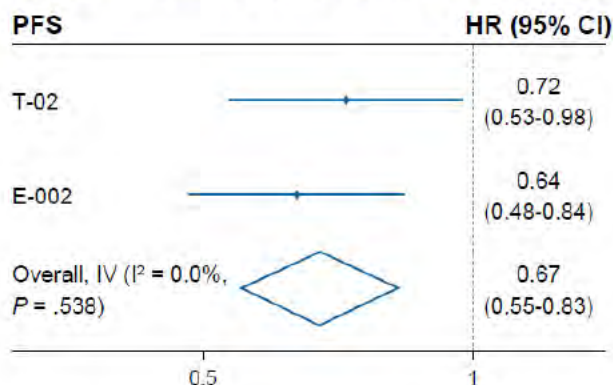
| Metoda kumulacji wyników  | SAC vs CTH        |            |
|---------------------------|-------------------|------------|
|                           | HR [95%CI]        | Wartość p* |
| Metaanaliza IPD           | 0,62 [0,50; 0,77] | <0,001     |
| Metaanaliza wyników badań | 0,67 [0,55; 0,83] | <0,001     |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. Dane pochodzą z publikacji Gluz 2024.



Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPICS-02 oraz EVER-132-002)



Źródło grafiki: Gluz 2024 [38].

Tabela 12.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02, EVER-132-002)

| Badanie                   | Mediana okresu obserwacji | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH        |            |
|---------------------------|---------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|-------------------|------------|
|                           |                           | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI]        | Wartość p* |
| Ocena niezależnej komisji |                           |     |                      |     |                      |                   |            |
| TROPICS-02                | 12,8 mies. <sup>a</sup>   | 272 | 5,5 mies. [4,2; 6,9] | 271 | 4,0 mies. [3,0; 4,4] | 0,65 [0,53; 0,81] | 0,0001     |
|                           | 10,2 mies.                | 272 | 5,5 mies. [4,2; 7,0] | 271 | 4,0 mies. [3,1; 4,4] | 0,66 [0,53; 0,83] | 0,0003     |
| EVER-132-002              | 13,4 mies.                | 166 | 4,3 mies. [4,1; 5,7] | 165 | 4,2 mies. [2,8; 4,2] | 0,67 [0,52; 0,87] | 0,0028     |
| Ocena badacza             |                           |     |                      |     |                      |                   |            |
| TROPICS-02                | 12,8 mies. <sup>b</sup>   | 272 | 4,3 mies. [3,8; 5,4] | 271 | 3,1 mies. [2,7; 4,0] | 0,73 [0,60; 0,88] | 0,001      |
|                           | 10,2 mies.                | 272 | 4,4 mies. [3,8; 5,4] | 271 | 3,1 mies. [2,7; 4,0] | 0,73 [0,60; 0,88] | 0,001      |
| EVER-132-002              | 13,4 mies.                | 166 | 5,7 mies. [4,3; 7,9] | 165 | 4,2 mies. [2,9; 4,3] | 0,61 [0,48; 0,79] | 0,0001     |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna).

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 13.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02, EVER-132-002)

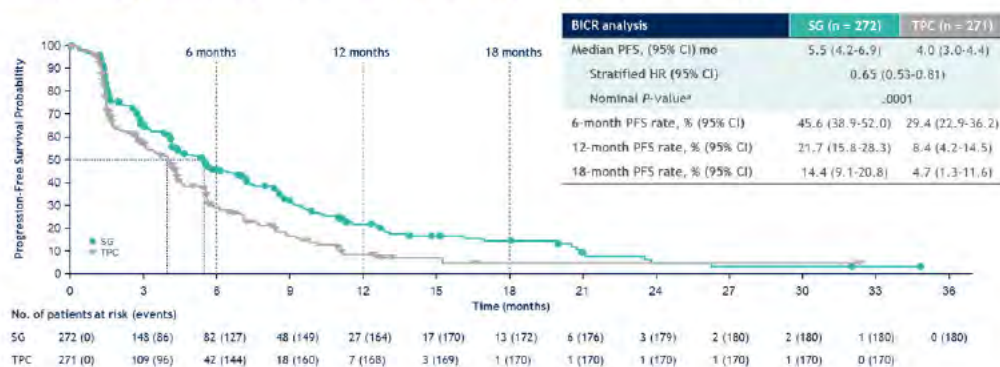
| Czas od randomizacji  | SAC |                                       | CTH |                                       |
|-----------------------|-----|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
|                       | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| TROPICS-02            |     |                                       |     |                                       |
| 6 mies.               | 272 | 46% [39; 53] <sup>b</sup>             | 271 | 30% [24; 37] <sup>c</sup>             |
| 9 mies. <sup>a</sup>  | 272 | 33% [26; 39]                          | 271 | 17% [12; 24]                          |
| 12 mies.              | 272 | 21% [15; 28] <sup>d</sup>             | 271 | 7% [3; 14] <sup>e</sup>               |
| 18 mies. <sup>f</sup> | 272 | 14% [9; 21]                           | 271 | 5% [1; 12]                            |
| EVER-132-002          |     |                                       |     |                                       |
| 6 mies.               | 166 | 41% [33; 49]                          | 165 | 24% [17; 32]                          |
| 9 mies. <sup>a</sup>  | 166 | 26% [19; 34]                          | 165 | 13% [8; 20]                           |

| Czas od randomizacji | SAC |                                       | CTH |                                       |
|----------------------|-----|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
|                      | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| 12 mies.             | 166 | 17% [11; 25]                          | 165 | 9% [5; 16]                            |

- a) Dane pochodzą z publikacji Clinical Care Options 2022.  
b) 46% [39; 52] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.  
c) 29% [23; 36] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.  
d) 22% [16; 28] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.  
e) 8% [4; 15] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.  
f) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna).

### Wykres 3.

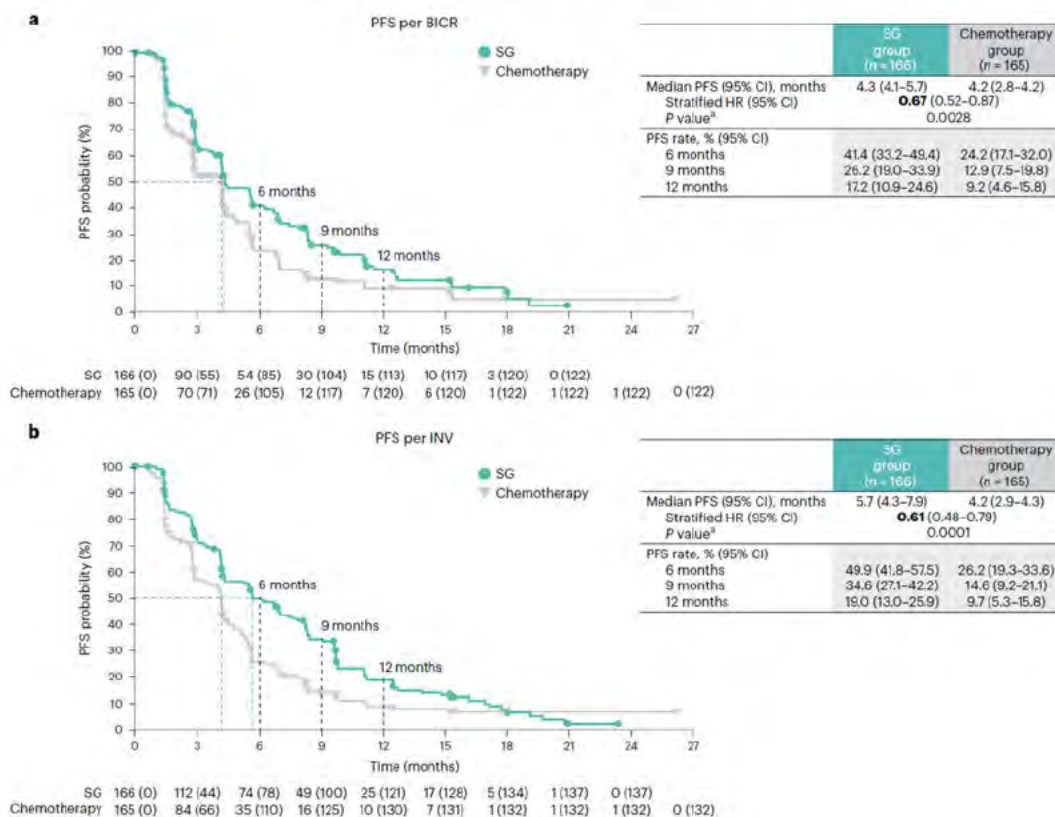
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPICS-02)



Źródło grafiki: Tolaney 2023a [31]. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

### Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (a) i badacza (b) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002)



Źródło grafiki: Xu 2024

## 4.2. Przeżycie całkowite

Skumulowane wyniki badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wskazują, że stosowanie terapii SAC w porównaniu z CTH przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów. Uzyskano 34-procentową redukcję ryzyka zgonu w metaanalizie IPD oraz 30-procentową redukcję ryzyka zgonu w metaanalizie wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 (Tabela 14, Wykres 5, Wykres 6).

Tabela 14.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)

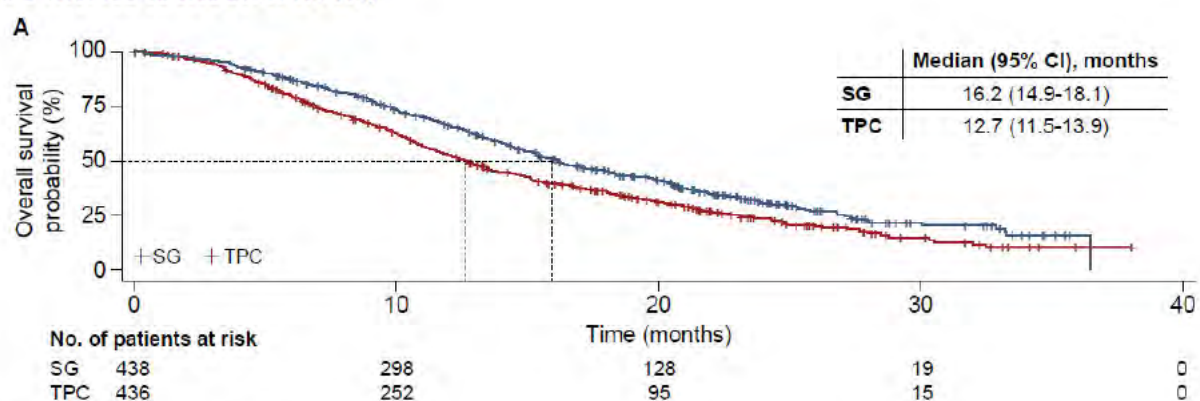
| Metoda kumulacji wyników               | SAC vs CTH        |             |
|----------------------------------------|-------------------|-------------|
|                                        | HR [95%CI]        | Wartość p** |
| Metaanaliza IPD <sup>a</sup>           | 0,66 [0,55; 0,80] | <0,001      |
| Metaanaliza wyników badań <sup>a</sup> | 0,70 [0,58; 0,86] | <0,001      |
|                                        |                   |             |
|                                        |                   |             |

IPTW – ang. *Inverse Propensity Treatment Weighting*

\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Gluz 2024.

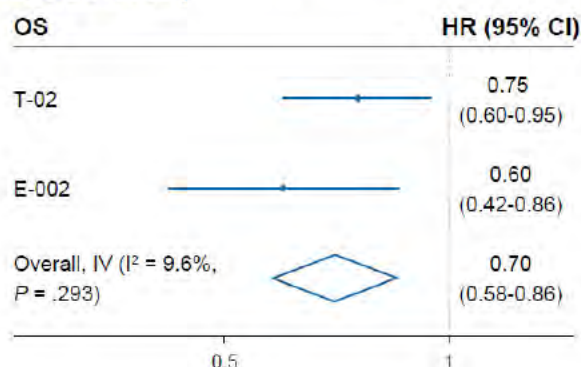
Wykres 5.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)



Źródło grafiki: Gluz 2024 [38].

Wykres 6.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)



Źródło grafiki: Gluz 2024 [38].

Tabela 15.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02, EVER-132-002)

| Badanie      | Mediana okresu obserwacji | SAC |                         | CTH |                         | SAC vs CTH        |            |
|--------------|---------------------------|-----|-------------------------|-----|-------------------------|-------------------|------------|
|              |                           | N   | Mediana [95% CI]        | N   | Mediana [95% CI]        | HR [95%CI]        | Wartość p* |
| TROPiCS-02   | 12,8 mies. <sup>a</sup>   | 272 | 14,5 mies. [13,0; 16,0] | 271 | 11,2 mies. [10,2; 12,6] | 0,79 [0,65; 0,95] | 0,0133     |
|              | 12,5 mies. <sup>b</sup>   | 272 | 14,4 mies. [13,0; 15,7] | 271 | 11,2 mies. [10,1; 12,7] | 0,79 [0,65; 0,96] | 0,02       |
|              | 10,2 mies.                | 272 | 13,9 mies. [12,7; 15,4] | 271 | 12,3 mies. [10,8; 14,2] | 0,84 [0,67; 1,06] | 0,14       |
| EVER-132-002 | 13,4 mies.                | 166 | 21,0 mies. [16,5; NE]   | 165 | 15,3 mies. [13,2; 18,4] | 0,64 [0,47; 0,88] | 0,0061     |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – wartość nieosiągnięta

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna).

b) Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a.

Tabela 16.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02, EVER-132-002)

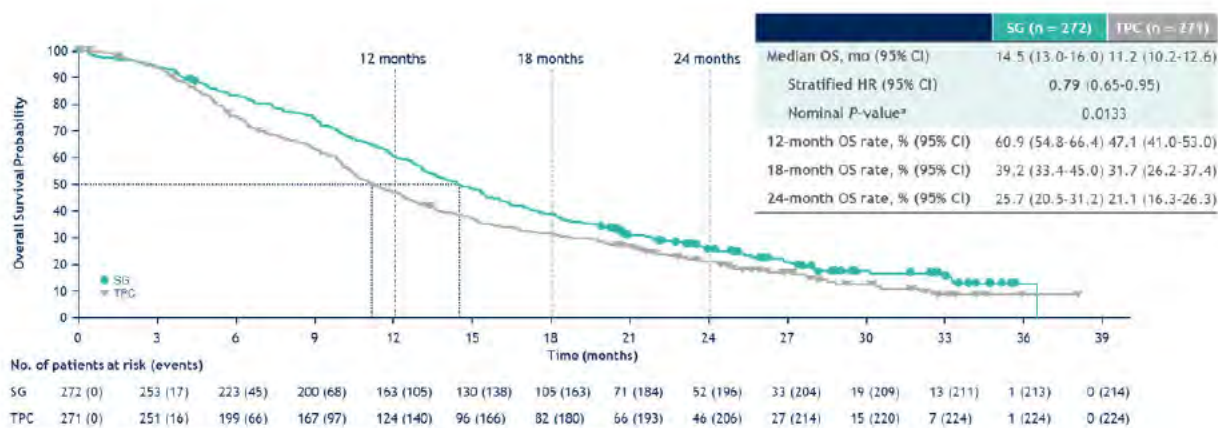
| Czas od randomizacji | SAC |                                       | CTH |                                       |
|----------------------|-----|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
|                      | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| TROPiCS-02           |     |                                       |     |                                       |
| 12 mies.             | 272 | 61% [55; 66]                          | 271 | 47% [41; 53]                          |
| 18 mies.             | 272 | 39% [33; 45]                          | 271 | 32% [27; 38] <sup>a</sup>             |
| 24 mies.             | 272 | 25% [19; 31] <sup>b</sup>             | 271 | 21% [16; 27] <sup>c</sup>             |

| Czas od randomizacji | SAC |                                       | CTH |                                       |
|----------------------|-----|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
|                      | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| <b>EVER-132-002</b>  |     |                                       |     |                                       |
| 12 mies.             | 166 | 76% [68; 82]                          | 165 | 62% [54; 69]                          |
| 18 mies.             | 166 | 59% [50; 67]                          | 165 | 44% [35; 52]                          |
| 24 mies.             | 166 | 41% [29; 52]                          | 165 | 30% [20; 39]                          |

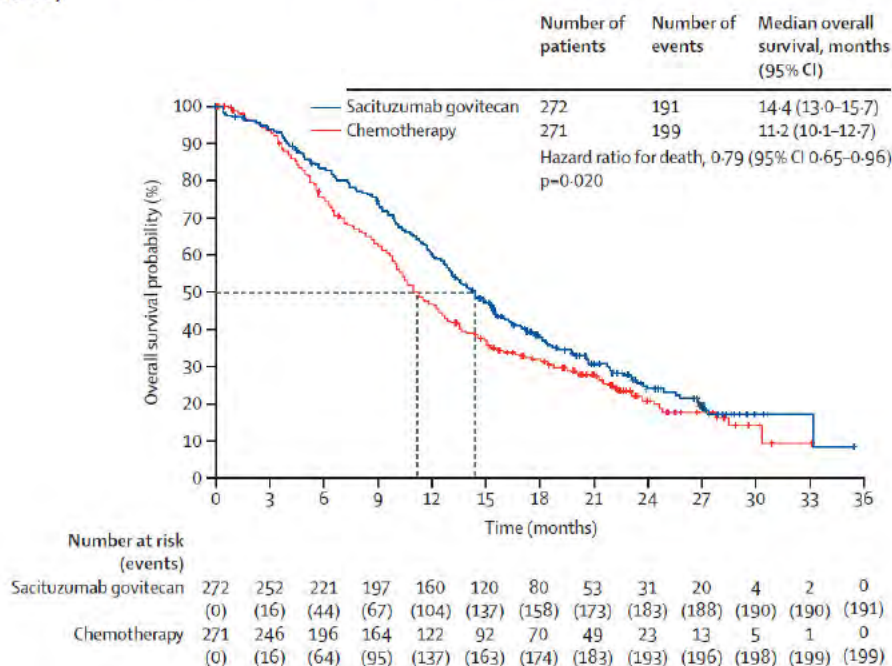
a) 32% [26; 37] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.

b) 26% [21; 31] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a, 26% [20; 31] zgodnie z publikacją Tesch 2023.

c) 21% [16; 26] zgodnie z publikacjami Tolaney 2023a oraz Tesch 2023.

**Wykres 8.****Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02)**

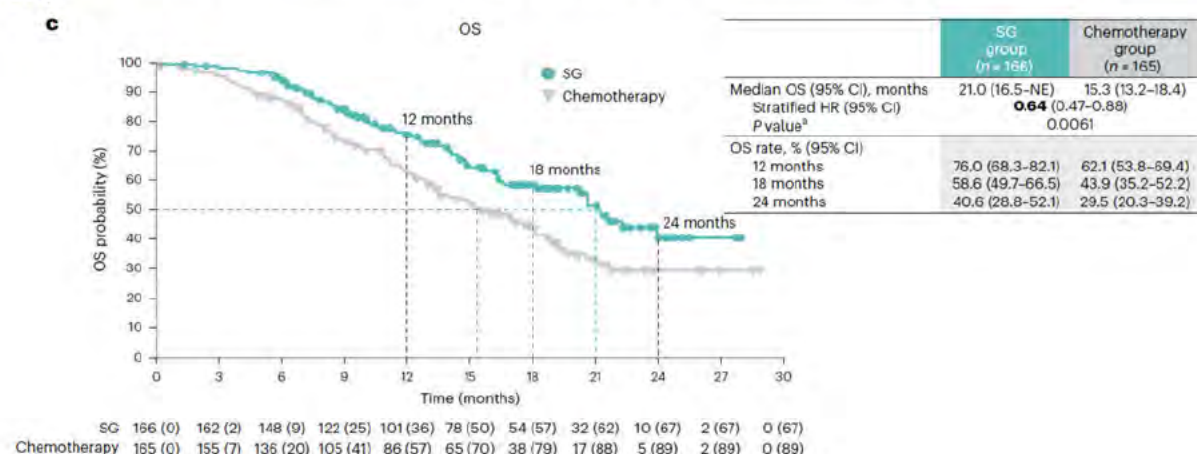
Źródło grafiki: Tolaney 2023a [31]. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

**Wykres 9.****Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza finalna; TROPiCS-02)**

Źródło grafiki: Rugo 2023a [24]. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

Wykres 10.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002)



Źródło grafiki: Xu 2024

### 4.3. Odpowiedź na leczenie

Skumulowane wyniki badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wskazują, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (Tabela 17, Wykres 11) oraz kontroli choroby (wskaźnik korzyści klinicznej; Tabela 18, Wykres 12).

W grupie pacjentów leczonych SAC odpowiedź na leczenie utrzymywała się istotnie statystycznie dłużej niż w ramieniu kontrolnym CTH (Tabela 19, Wykres 13).

Tabela 17.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)

| Badanie         | Mediana okresu obserwacji | SAC          | CTH          | SAC vs CTH        |                 |                         |
|-----------------|---------------------------|--------------|--------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
|                 |                           | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95%CI]        | RD/NNT [95% CI] | Wartość p <sup>**</sup> |
| Metaanaliza IPD | x                         | 92/438 (21%) | 63/436 (14%) | 1,45 [1,09; 1,95] | bd              | 0,012                   |
| Metaanaliza     | x                         |              |              | 1,45 [1,09; 1,95] | bd              | 0,012                   |

<sup>\*\*</sup>Wartość p raportowana przez autorów badania.



Tabela 20.

Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza finalna; TROPICS-02)

| Punkt końcowy                                        | SAC           | CTH           | SAC vs CTH                                                 |                     |
|------------------------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                      | n/N (%)       | n/N (%)       | RR/OR [95% CI]                                             | RD/NNT [95% CI]     |
| Ocena niezależnej zaślepionej komisji                |               |               |                                                            |                     |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)                   | 57/272 (21%)  | 38/271 (14%)  | 1,49 [1,03; 2,17]<br>OR = 1,63 [1,03; 2,56] <sup>c,d</sup> | NNT = 15 [8; 176]   |
| Całkowita odpowiedź (CR)                             | 2/272 (1%)    | 0/271 (0%)    | 2,99 [0,12; 73,05]                                         | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Częściowa odpowiedź (PR)                             | 55/272 (20%)  | 38/271 (14%)  | 1,44 [0,99; 2,10]                                          | 0,06 [-0,001; 0,13] |
| Stabilna choroba (SDi) <sup>a</sup>                  | 142/272 (52%) | 106/271 (39%) | 1,33 [1,11; 1,61]                                          | NNT = 8 [5; 21]     |
| Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.               | 35/272 (13%)  | 22/271 (8%)   | 1,59 [0,96; 2,63]                                          | 0,05 [-0,004; 0,10] |
| Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>b</sup>            | 92/272 (34%)  | 60/271 (22%)  | 1,53 [1,16; 2,02]<br>OR = 1,80 [1,23; 2,63] <sup>c,e</sup> | NNT = 9 [6; 24]     |
| Progresja choroby (PD)                               | 58/272 (21%)  | 76/271 (28%)  | 0,76 [0,56; 1,02]                                          | -0,07 [-0,14; 0,01] |
| Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi | 15/272 (6%)   | 51/271 (19%)  | ND                                                         |                     |
| Ocena badacza <sup>f</sup>                           |               |               |                                                            |                     |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)                   | 44/272 (16%)  | 25/271 (9%)   | 1,75 [1,11; 2,78]<br>OR = 1,93 [1,14; 3,28] <sup>c,g</sup> | NNT = 15 [8; 73]    |
| Całkowita odpowiedź (CR)                             | 1/272 (<1%)   | 0/271 (0%)    | 2,99 [0,12; 73,05]                                         | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Częściowa odpowiedź (PR)                             | 43/272 (16%)  | 25/271 (9%)   | 1,71 [1,08; 2,72]                                          | NNT = 16 [9; 96]    |
| Stabilna choroba (SDi) <sup>a</sup>                  | 134/272 (49%) | 113/271 (42%) | 1,18 [0,98; 1,42]                                          | 0,08 [-0,01; 0,16]  |
| Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.               | 44/272 (16%)  | 32/271 (12%)  | 1,37 [0,90; 2,09]                                          | 0,04 [-0,01; 0,10]  |
| Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>b</sup>            | 88/272 (32%)  | 57/271 (21%)  | 1,54 [1,15; 2,05]<br>OR = 1,83 [1,24; 2,72] <sup>c,h</sup> | NNT = 9 [6; 26]     |
| Progresja choroby (PD)                               | 77/272 (28%)  | 82/271 (30%)  | 0,94 [0,72; 1,22]                                          | -0,02 [-0,10; 0,06] |
| Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi | 17/272 (6%)   | 51/271 (19%)  | ND                                                         |                     |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

a) Definiowana jako pozytywny punkt końcowy.

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

c) Wartość raportowana przez autorów badania.

d) Wartość p raportowana przez autorów badania wynosiła 0,035.

e) Wartość p raportowana przez autorów badania wynosiła 0,0025.

f) Dane pochodzą z raportu EMA.

g) Wartość p raportowana przez autorów badania wynosiła 0,0137.

h) Wartość p raportowana przez autorów badania wynosiła 0,0024.

Tabela 21.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02)

| Mediana okresu obserwacji             | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH |            |
|---------------------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------------|------------|
|                                       | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI] | Wartość p* |
| Ocena niezależnej zaślepionej komisji |     |                      |     |                      |            |            |
| 12,8 mies. <sup>a</sup>               | 58  | 8,1 mies. [6,7; 8,9] | 38  | 5,6 mies. [3,8; 7,9] | bd         | bd         |
| 12,5 mies. <sup>b</sup>               | 57  | 8,1 mies. [6,7; 9,1] | 38  | 5,6 mies. [3,8; 7,9] | bd         | bd         |

| Mediana okresu obserwacji | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH |            |
|---------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------------|------------|
|                           | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI] | Wartość p* |
| 10,2 mies.                | 57  | 7,4 mies. [6,5; 8,6] | 38  | 5,6 mies. [3,8; 7,9] | bd         | bd         |
| Ocena badacza             |     |                      |     |                      |            |            |
| 12,5 mies. <sup>c</sup>   | 44  | 7,0 mies. [5,6; 9,2] | 25  | 4,3 mies. [4,2; 6,1] | bd         | bd         |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna).

b) Dane pochodzą z publikacji Rugo 2022c.

c) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 22.

Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002)

| Punkt końcowy                                        | SAC           | CTH          | SAC vs CTH                                   |                     |
|------------------------------------------------------|---------------|--------------|----------------------------------------------|---------------------|
|                                                      | n/N (%)       | n/N (%)      | RR/OR [95% CI]                               | RD/NNT [95% CI]     |
| Ocena niezależnej zaślepionej komisji                |               |              |                                              |                     |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)                   | 34/166 (20%)  | 25/165 (15%) | 1,35 [0,85; 2,16]<br>OR = 1,46 [0,82; 2,61]* | 0,05 [-0,03; 0,14]  |
| Całkowita odpowiedź (CR)                             | 2/166 (1%)    | 0/165 (0%)   | 4,97 [0,24; 102,74]                          | 0,01 [-0,01; 0,03]  |
| Częściowa odpowiedź (PR)                             | 32/166 (19%)  | 25/165 (15%) | 1,27 [0,79; 2,05]                            | 0,04 [-0,04; 0,12]  |
| Stabilna choroba (SDi) <sup>a</sup>                  | 93/166 (56%)  | 82/165 (50%) | 1,13 [0,92; 1,38]                            | 0,06 [-0,04; 0,17]  |
| Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>b</sup>            | 63/166 (38%)  | 37/165 (22%) | 1,69 [1,20; 2,39]<br>OR = 2,17 [1,33; 3,55]* | NNT = 7 [4; 18]     |
| Progresja choroby (PD)                               | 36/166 (22%)  | 45/165 (27%) | 0,80 [0,54; 1,16]                            | -0,06 [-0,15; 0,04] |
| Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi | 3/166 (2%)    | 13/165 (8%)  | NA                                           |                     |
| Ocena badacza <sup>f</sup>                           |               |              |                                              |                     |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)                   | 31/166 (19%)  | 26/165 (16%) | 1,19 [0,74; 1,90]<br>OR = 1,24 [0,69; 2,22]* | 0,03 [-0,05; 0,11]  |
| Całkowita odpowiedź (CR)                             | 0/166 (0%)    | 0/165 (0%)   | ND                                           | ND                  |
| Częściowa odpowiedź (PR)                             | 31/166 (19%)  | 26/165 (16%) | 1,19 [0,74; 1,90]                            | 0,03 [-0,05; 0,11]  |
| Stabilna choroba (SDi) <sup>a</sup>                  | 103/166 (62%) | 89/165 (54%) | 1,15 [0,96; 1,38]                            | 0,08 [-0,02; 0,19]  |
| Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>b</sup>            | 77/166 (46%)  | 48/165 (29%) | 1,59 [1,19; 2,13]<br>OR = 2,11 [1,34; 3,33]  | NNT = 6 [4; 15]     |
| Progresja choroby (PD)                               | 29/166 (17%)  | 39/165 (24%) | 0,74 [0,48; 1,14]                            | -0,06 [-0,15; 0,03] |
| Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi | 3/166 (2%)    | 11/165 (7%)  | NA                                           |                     |

Mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.

\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Definiowana jako pozytywny punkt końcowy.

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

Tabela 23.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002)

| Mediana okresu obserwacji             | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH |            |
|---------------------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------------|------------|
|                                       | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI] | Wartość p* |
| Ocena niezależnej zaślepionej komisji |     |                      |     |                      |            |            |
| 13,4 mies.                            | 34  | 5,3 mies. [4,1; 9,8] | 25  | 5,2 mies. [4,2; 9,7] | bd         | bd         |
| Ocena badacza                         |     |                      |     |                      |            |            |
| 13,4 mies.                            | 31  | 8,2 mies. [5,7; 9,4] | 26  | 4,2 mies. [9; 5,6]   | bd         | bd         |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 24.

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02)

| Punkt końcowy                                        | SAC           | CTH           | SAC vs CTH                                                 |                     |
|------------------------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                      | n/N (%)       | n/N (%)       | RR/OR [95% CI]                                             | RD/NNT [95% CI]     |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)                   | 58/272 (21%)  | 38/271 (14%)  | 1,52 [1,05; 2,21]<br>OR = 1,66 [1,06; 2,61] <sup>c,d</sup> | NNT = 14 [8; 110]   |
| Całkowita odpowiedź (CR)                             | 2/272 (1%)    | 1/271 (<1%)   | 1,99 [0,18; 21,85]                                         | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Częściowa odpowiedź (PR)                             | 56/272 (21%)  | 37/271 (14%)  | 1,51 [1,03; 2,20]                                          | NNT = 15 [8; 160]   |
| Stabilna choroba (SDi) <sup>a</sup>                  | 141/272 (52%) | 106/271 (39%) | 1,33 [1,10; 1,60]                                          | NNT = 8 [5; 23]     |
| Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.               | 34/272 (13%)  | 22/271 (8%)   | 1,54 [0,93; 2,56]                                          | 0,04 [-0,01; 0,09]  |
| Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>b</sup>            | 92/272 (34%)  | 60/271 (22%)  | 1,53 [1,16; 2,02]<br>OR = 1,80 [1,23; 2,63] <sup>c,e</sup> | NNT = 9 [6; 24]     |
| Progresja choroby (PD)                               | 58/272 (21%)  | 76/271 (28%)  | 0,76 [0,56; 1,02]                                          | -0,07 [-0,14; 0,01] |
| Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi | 15/272 (6%)   | 51/271 (19%)  | ND                                                         |                     |

Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna). Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

a) Definiowana jako pozytywny punkt końcowy.

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

c) Wartość raportowana przez autorów badania.

d) Wartość p raportowana przez autorów badania wynosiła 0,027.

e) Wartość p raportowana przez autorów badania wynosiła 0,0025.

## 4.4. Zaprzeszanie terapii

Skumulowane wyniki badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAC i CTH odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu zdarzeń niepożądanych i z powodu progresji choroby (Tabela 25) [dane poufne].

Tabela 25.

Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)

| Badanie                                         | Mediana okresu obserwacji | SAC           | CTH           | SAC vs CTH         |                       | Wartość p/TH*      |
|-------------------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
|                                                 |                           | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95%CI]         | RD/NNH [95% CI]       |                    |
| Zaprzestanie terapii ogółem                     |                           |               |               |                    |                       |                    |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>                         | 12,5 mies.                | 259/268 (97%) | 247/249 (99%) | 0,97 [0,95; 0,999] | NNT = 40 [21; 770]    | bd                 |
| EVER-132-002                                    | 13,4 mies.                | 156/166 (94%) | 152/165 (92%) | 1,02 [0,96; 1,08]  | 0,02 [-0,04; 0,07]    | bd                 |
| Metaanaliza                                     | x                         | 415/434 (96%) | 399/414 (96%) | 0,99 [0,94; 1,04]  | -0,01 [-0,06; 0,04]   | 0,096 <sup>b</sup> |
| Zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby |                           |               |               |                    |                       |                    |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>                         | 12,5 mies.                | 217/268 (81%) | 199/249 (80%) | 1,01 [0,93; 1,10]  | 0,01 [-0,06; 0,08]    | bd                 |
| EVER-132-002                                    | 13,4 mies.                | 134/166 (81%) | 122/165 (74%) | 1,09 [0,97; 1,23]  | 0,07 [-0,02; 0,16]    | bd                 |
| Metaanaliza                                     | x                         | 351/434 (81%) | 321/414 (78%) | 1,04 [0,97; 1,12]  | 0,03 [-0,02; 0,09]    | 0,31               |
| Zaprzestanie terapii z powodu AE                |                           |               |               |                    |                       |                    |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>                         | 12,5 mies.                | 18/268 (7%)   | 11/249 (4%)   | 1,52 [0,73; 3,15]  | 0,02 [-0,02; 0,06]    | bd                 |
| EVER-132-002                                    | 13,4 mies.                | 6/166 (4%)    | 6/165 (4%)    | 0,99 [0,33; 3,02]  | -0,0002 [-0,04; 0,04] | bd                 |
| Metaanaliza                                     | x                         | 24/434 (6%)   | 17/414 (4%)   | 1,34 [0,73; 2,46]  | 0,01 [-0,01; 0,04]    | 0,53               |
| Zaprzestanie terapii spowodowane zgonem         |                           |               |               |                    |                       |                    |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>                         | 12,5 mies.                | 3/268 (1%)    | 2/249 (1%)    | 1,39 [0,23; 8,27]  | 0,003 [-0,01; 0,02]   | bd                 |
| EVER-132-002                                    | 13,4 mies.                | 1/166 (1%)    | 3/165 (2%)    | 0,33 [0,03; 3,15]  | -0,01 [-0,04; 0,01]   | bd                 |
| Metaanaliza                                     | x                         | 4/434 (1%)    | 5/414 (1%)    | 0,76 [0,21; 2,85]  | -0,003 [-0,02; 0,01]  | 0,33               |

<sup>a</sup>Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a.

b) Wybrano model losowy (DerSimonian &amp; Laird).

## 4.5. Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SAC a CTH pod względem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek leku czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Leczenie SAC w porównaniu z CTH wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 26).

Szczegółowa analiza występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia wskazuje, że w grupie SAC w porównaniu z grupą CTH istotnie statystycznie wyższe było ryzyko występowania neutropenii, niedokrwistości, biegunki i zmęczenia. W przypadku bólu brzucha dla parametru względnego (RR) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SAC i CTH, podczas gdy parametr bezwzględny wskazywał na znamienne wyższe ryzyko zdarzenia w grupie SAC (NNH = 55 [28; 895]; Tabela 27).

Warto podkreślić, że mediana czasu ekspozycji na SAC była dłuższa niż na CTH (4,1 vs 2,3 mies. w badaniu TROPiCS-02 oraz 5,1 vs 3,3 mies. w badaniu EVER-132-002), co mogło mieć wpływ na

odsetek pacjentów, u których raportowano zdarzenia niepożądane. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem SAC należały zdarzenia niespecyficzne, łatwe do zapobiegania i leczenia przy użyciu terapii wspomagających lub modyfikacji dawek leku. Profil bezpieczeństwa SAC stosowanego w omawianym wskazaniu nie różni się od profilu bezpieczeństwa tego leku stosowanego u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, a więc jest dobrze poznany, a wszystkie najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są ujęte w ChPL Trodely w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku [4, 20].

Tabela 26.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002)

| Badanie                                 | Mediana okresu obserwacji | SAC            | CTH            | SAC vs CTH           |                        | Wartość p/TH*      |
|-----------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------------|------------------------|--------------------|
|                                         |                           | n/N (%)        | n/N (%)        | RR [95%CI]           | RD/NNH [95% CI]        |                    |
| TEAE ogółem                             |                           |                |                |                      |                        |                    |
| TROPICS-02 <sup>a</sup>                 | 12,5 mies.                | 268/268 (100%) | 239/249 (96%)  | 1,04 [1,01; 1,07]    | NNH = 24 [15; 68]      | bd                 |
| EVER-132-002                            | 13,4 mies.                | 165/165 (100%) | 164/164 (100%) | 1,00 [0,99; 1,01]    | 0,00 [-0,01; 0,01]     | bd                 |
| Metaanaliza                             | x                         | 433/433 (100%) | 403/413 (98%)  | 1,02 [0,96; 1,09]    | 0,02 [-0,04; 0,08]     | <0,01 <sup>c</sup> |
| TEAE ≥3. stopnia                        |                           |                |                |                      |                        |                    |
| TROPICS-02 <sup>b</sup>                 | 12,8 mies.                | 199/268 (74%)  | 149/249 (60%)  | 1,24 [1,10; 1,40]    | NNH = 6 [4; 15]        | bd                 |
| EVER-132-002                            | 13,4 mies.                | 135/165 (82%)  | 114/164 (70%)  | 1,18 [1,04; 1,33]    | NNH = 8 [4; 31]        | bd                 |
| Metaanaliza                             | x                         | 334/433 (77%)  | 263/413 (64%)  | 1,21 [1,11; 1,33]    | NNH = 7 [5; 13]        | 0,55               |
| TEAE prowadzące do zaprzestania terapii |                           |                |                |                      |                        |                    |
| TROPICS-02 <sup>b</sup>                 | 12,8 mies.                | 17/268 (6%)    | 11/249 (4%)    | 1,44 [0,69; 3,01]    | 0,02 [-0,02; 0,06]     | bd                 |
| EVER-132-002                            | 13,4 mies.                | 5/165 (3%)     | 6/164 (4%)     | 0,83 [0,26; 2,66]    | -0,01 [-0,05; 0,03]    | bd                 |
| Metaanaliza                             | x                         | 22/433 (5%)    | 17/413 (4%)    | 1,23 [0,66; 2,28]    | 0,01 [-0,02; 0,04]     | 0,43               |
| TEAE prowadzące do redukcji dawek leku  |                           |                |                |                      |                        |                    |
| TROPICS-02 <sup>b</sup>                 | 12,8 mies.                | 91/268 (34%)   | 82/249 (33%)   | 1,03 [0,81; 1,32]    | 0,01 [-0,07; 0,09]     | bd                 |
| EVER-132-002                            | 13,4 mies.                | 42/165 (25%)   | 53/164 (32%)   | 0,79 [0,56; 1,11]    | -0,07 [-0,17; 0,03]    | bd                 |
| Metaanaliza                             | x                         | 133/433 (31%)  | 135/413 (33%)  | 0,94 [0,77; 1,14]    | -0,02 [-0,08; 0,04]    | 0,21               |
| TEAE prowadzące do zgonu                |                           |                |                |                      |                        |                    |
| TROPICS-02 <sup>b</sup>                 | 12,8 mies.                | 6/268 (2%)     | 0/249 (0%)     | 12,08 [0,68; 213,36] | 0,02 [0,003; 0,04]     | bd                 |
| EVER-132-002                            | 13,4 mies.                | 1/165 (<1%)    | 1/164 (<1%)    | 0,99 [0,06; 15,76]   | -0,00004 [-0,02; 0,02] | bd                 |
| Metaanaliza                             | x                         | 7/433 (2%)     | 1/413 (<1%)    | 4,77 [0,82; 27,87]   | 0,01 [0,0002; 0,03]    | 0,20               |
| TRAE prowadzące do zgonu                |                           |                |                |                      |                        |                    |
| TROPICS-02 <sup>b</sup>                 | 12,8 mies.                | 1/268 (<1%)    | 0/249 (0%)     | 2,79 [0,11; 68,12]   | 0,004 [-0,01; 0,01]    | bd                 |
| EVER-132-002                            | 13,4 mies.                | 0/165 (0%)     | 0/164 (0%)     | 0,99 [0,02; 49,80]   | 0,00 [-0,01; 0,01]     | bd                 |
| Metaanaliza                             | x                         | 1/433 (<1%)    | 0/413 (0%)     | 1,85 [0,16; 21,94]   | 0,002 [-0,01; 0,01]    | 0,69               |
| SAE ogółem                              |                           |                |                |                      |                        |                    |

| Badanie                 | Mediana okresu obserwacji | SAC                       | CTH                       | SAC vs CTH        |                    | Wartość p/TH* |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------|
|                         |                           | n/N (%)                   | n/N (%)                   | RR [95%CI]        | RD/NNH [95% CI]    |               |
| TROPICS-02 <sup>b</sup> | 12,8 mies.                | 74/268 (28%) <sup>b</sup> | 48/249 (19%) <sup>b</sup> | 1,43 [1,04; 1,97] | NNH = 12 [6; 92]   | bd            |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 38/165 (23%)              | 32/164 (20%)              | 1,18 [0,78; 1,79] | 0,04 [-0,05; 0,12] | bd            |
| Metaanaliza             | x                         | 112/433 (26%)             | 80/413 (19%)              | 1,33 [1,03; 1,72] | NNH = 12 [6; 92]   | 0,41          |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna, najdłuższy dostępny okres obserwacji).

c) Wybrano model losowy (DerSimonian & Laird).

Tabela 27.

TEAE ≥3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów<sup>c</sup> dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPICS-02 oraz EVER-132-002)

| Badanie                 | Mediana okresu obserwacji | SAC           | CTH           | SAC vs CTH           |                       | Wartość p/TH*     |
|-------------------------|---------------------------|---------------|---------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
|                         |                           | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95%CI]           | RD/NNH [95% CI]       |                   |
| Neutropenia             |                           |               |               |                      |                       |                   |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup> | 12,8 mies.                | 140/268 (52%) | 97/249 (39%)  | 1,34 [1,11, 1,63]    | NNH = 7 [4; 20]       | bd                |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 114/165 (69%) | 101/164 (62%) | 1,12 [0,96; 1,31]    | 0,08 [-0,03; 0,18]    | bd                |
| Metaanaliza             | x                         | 254/433 (59%) | 198/413 (48%) | 1,23 [1,09; 1,40]    | NNH = 9 [5; 22]       | 0,15              |
| Niedokrwistość          |                           |               |               |                      |                       |                   |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup> | 12,8 mies.                | 20/268 (7%)   | 8/249 (3%)    | 2,32 [1,04, 5,18]    | NNH = 23 [12; 240]    | bd                |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 30/165 (18%)  | 10/164 (6%)   | 2,98 [1,51; 5,90]    | NNH = 8 [5; 19]       | bd                |
| Metaanaliza             | x                         | 50/433 (12%)  | 18/413 (4%)   | 2,68 [1,60; 4,51]    | NNH = 13 [9; 26]      | 0,64              |
| Leukopenia              |                           |               |               |                      |                       |                   |
| TROPiCS-02 <sup>b</sup> | 12,5 mies.                | 23/268 (9%)   | 15/249 (6%)   | 1,42 [0,76, 2,67]    | 0,03 [-0,02, 0,07]    | bd                |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 69/165 (42%)  | 60/164 (37%)  | 1,14 [0,87; 1,50]    | 0,05 [-0,05; 0,16]    | bd                |
| Metaanaliza             | x                         | 92/433 (21%)  | 75/413 (18%)  | 1,20 [0,93; 1,55]    | 0,04 [-0,01; 0,09]    | 0,52              |
| Trombocytopenia         |                           |               |               |                      |                       |                   |
| TROPiCS-02 <sup>b</sup> | 12,5 mies.                | 1/268 (<1%)   | 9/249 (4%)    | 0,10 [0,01; 0,81]    | NNT = 31 [18; 124]    | bd                |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 7/165 (4%)    | 8/164 (5%)    | 0,87 [0,32; 2,34]    | -0,01 [-0,05; 0,04]   | bd                |
| Metaanaliza             | x                         | 8/433 (2%)    | 17/413 (4%)   | 0,36 [0,04; 3,07]    | -0,03 [-0,05; -0,002] | 0,06 <sup>d</sup> |
| Biegunka                |                           |               |               |                      |                       |                   |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup> | 12,8 mies.                | 27/268 (10%)  | 3/249 (1%)    | 8,36 [2,57, 27,22]   | NNH = 11 [7; 19]      | bd                |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 11/165 (7%)   | 0/164 (0%)    | 22,86 [1,36; 384,78] | NNH = 15 [9; 37]      | bd                |
| Metaanaliza             | x                         | 38/433 (9%)   | 3/413 (1%)    | 10,38 [3,52; 30,62]  | NNH = 12 [9; 19]      | 0,51              |
| Zmęczenie               |                           |               |               |                      |                       |                   |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup> | 12,8 mies.                | 16/268 (6%)   | 9/249 (4%)    | 1,65 [0,74, 3,67]    | 0,02 [-0,01, 0,06]    | bd                |
| EVER-132-002            | 13,4 mies.                | 12/165 (7%)   | 3/164 (2%)    | 3,98 [1,14; 13,83]   | NNH = 18 [10; 101]    | bd                |
| Metaanaliza             | x                         | 28/433 (6%)   | 12/413 (3%)   | 2,22 [1,15; 4,30]    | NNH = 28 [15; 137]    | 0,24              |
| Nudności                |                           |               |               |                      |                       |                   |

| Badanie                  | Mediana okresu obserwacji | SAC                     | CTH                     | SAC vs CTH                |                           |               |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
|                          |                           | n/N (%)                 | n/N (%)                 | RR [95% CI]               | RD/NNH [95% CI]           | Wartość p/TH* |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>  | 12,8 mies.                | 3/268 (1%)              | 7/249 (3%)              | 0,40 [0,10; 1,52]         | -0,02 [-0,04; 0,01]       | bd            |
| EVER-132-002             | 13,4 mies.                | 3/165 (2%)              | 1/164 (1%)              | 2,98 [0,31; 28,37]        | 0,01 [-0,01; 0,04]        | bd            |
| Metaanaliza              | x                         | 6/433 (1%)              | 8/413 (2%)              | 0,71 [0,25; 2,02]         | -0,01 [-0,02; 0,01]       | 0,13          |
| Wymioty                  |                           |                         |                         |                           |                           |               |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>  | 12,8 mies.                | 3/268 (1%)              | 4/249 (2%)              | 0,70 [0,16; 3,08]         | -0,005 [-0,02; 0,02]      | bd            |
| EVER-132-002             | 13,4 mies.                | 3/165 (2%)              | 1/164 (1%)              | 2,98 [0,31; 28,37]        | 0,01 [-0,01; 0,04]        | bd            |
| Metaanaliza              | x                         | 6/433 (1%)              | 5/413 (1%)              | 1,14 [0,35; 3,69]         | 0,002 [-0,01; 0,02]       | 0,29          |
| Zmniejszony apetyt       |                           |                         |                         |                           |                           |               |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>  | 12,8 mies.                | 4/268 (1%) <sup>a</sup> | 2/249 (1%) <sup>a</sup> | 1,86 [0,34; 10,06]        | 0,01 [-0,01; 0,03]        | bd            |
| EVER-132-002             | 13,4 mies.                | 3/165 (2%)              | 2/164 (1%)              | 1,49 [0,25; 8,81]         | 0,01 [-0,02; 0,03]        | bd            |
| Metaanaliza              | x                         | 7/433 (2%)              | 4/413 (<1%)             | 1,68 [0,49; 5,69]         | 0,01 [-0,01; 0,02]        | 0,86          |
| Zaparcia                 |                           |                         |                         |                           |                           |               |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>  | 12,8 mies.                | 1/268 (<1%)             | 0/249 (0%) <sup>a</sup> | 2,79 [0,11; 68,12]        | 0,004 [-0,01; 0,01]       | bd            |
| EVER-132-002             | 13,4 mies.                | 0/165 (0%)              | 0/164 (0%)              | 0,99 [0,02; 49,80]        | 0,00 [-0,01; 0,01]        | bd            |
| Metaanaliza              | x                         | 1/433 (<1%)             | 0/413 (0%)              | 1,85 [0,16; 21,94]        | 0,002 [-0,01; 0,01]       | 0,69          |
| Ból brzucha              |                           |                         |                         |                           |                           |               |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>  | 12,8 mies.                | 10/268 (4%)             | 2/249 (1%) <sup>a</sup> | <b>4,65 [1,03; 20,99]</b> | <b>NNH = 34 [18; 248]</b> | bd            |
| EVER-132-002             | 13,4 mies.                | 1/165 (<1%)             | 1/164 (1%)              | 0,99 [0,06; 15,76]        | -0,00004 [-0,02; 0,02]    | bd            |
| Metaanaliza              | x                         | 11/433 93%)             | 3/413 (<1%)             | 3,46 [0,97; 12,35]        | <b>NNH = 55 [28; 895]</b> | 0,34          |
| Zwiększenie stężenia AST |                           |                         |                         |                           |                           |               |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>  | 12,8 mies.                | 4/268 (1%) <sup>a</sup> | 8/249 (3%) <sup>a</sup> | 0,46 [0,14; 1,52]         | -0,02 [-0,04; 0,01]       | bd            |
| EVER-132-002             | 13,4 mies.                | 1/165 (<1%)             | 2/164 (1%)              | 0,50 [0,05; 5,43]         | -0,01 [-0,03; 0,01]       | bd            |
| Metaanaliza              | x                         | 5/433 (1%)              | 10/413 (2%)             | 0,47 [0,16; 1,36]         | -0,01 [-0,03; 0,01]       | 0,96          |

AST – aminotranferaza asparagininowa;

\*Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna, najdłuższy dostępny okres obserwacji). Raportowano TEAE  $\geq 3$ . stopnia występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

c) Chyba, że zaznaczono inaczej.

d) Wybrano model losowy (DerSimonian &amp; Laird).

**Tabela 28.**  
**Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)**

| Punkt końcowy            | SAC                        | CTH                        | SAC vs CTH               |                          |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                          | n/N (%)                    | n/N (%)                    | RR [95% CI]              | RD/NNH [95% CI]          |
| TEAE                     |                            |                            |                          |                          |
| TEAE ogółem <sup>a</sup> | 268/268 (100%)             | 239/249 (96%)              | <b>1,04 [1,01; 1,07]</b> | <b>NNH = 24 [15; 68]</b> |
| TEAE $\geq 3$ . stopnia  | 198/268 (74%)              | 150/249 (60%)              | <b>1,23 [1,08; 1,39]</b> | <b>NNH = 7 [4; 17]</b>   |
|                          | 199/268 (74%) <sup>b</sup> | 149/249 (60%) <sup>b</sup> | <b>1,24 [1,10; 1,40]</b> | <b>NNH = 6 [4; 15]</b>   |

| Punkt końcowy                                                  | SAC                        | CTH                        | SAC vs CTH               |                           |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                                                | n/N (%)                    | n/N (%)                    | RR [95% CI]              | RD/NNH [95% CI]           |
| TEAE prowadzące do zaprzestania terapii                        | 17/268 (6%)                | 11/249 (4%)                | 1,44 [0,69; 3,01]        | 0,02 [-0,02; 0,06]        |
|                                                                | 17/268 (6%) <sup>b</sup>   | 11/249 (4%) <sup>b</sup>   | 1,44 [0,69; 3,01]        | 0,02 [-0,02; 0,06]        |
| TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii <sup>d</sup>   | 178/268 (66%)              | 109/249 (44%)              | <b>1,52 [1,29; 1,79]</b> | <b>NNH = 4 [3; 7]</b>     |
|                                                                | 178/268 (66%) <sup>b</sup> | 109/249 (44%) <sup>b</sup> | <b>1,52 [1,29; 1,79]</b> | <b>NNH = 4 [3; 7]</b>     |
| TEAE prowadzące do redukcji dawek leku                         | 90/268 (34%)               | 82/249 (33%)               | 1,02 [0,80; 1,30]        | 0,01 [-0,07; 0,09]        |
|                                                                | 91/268 (34%) <sup>b</sup>  | 82/249 (33%) <sup>b</sup>  | 1,03 [0,81; 1,32]        | 0,01 [-0,07; 0,09]        |
| TEAE prowadzące do zgonu                                       | 6/268 (2%)                 | 0/249 (0%)                 | 12,08 [0,68; 213,36]     | <b>NNH = 44 [24; 317]</b> |
|                                                                | 6/268 (2%) <sup>b</sup>    | 0/249 (0%) <sup>b</sup>    | 12,08 [0,68; 213,36]     | <b>NNH = 44 [24; 317]</b> |
| TRAE                                                           |                            |                            |                          |                           |
| TRAE ogółem <sup>a</sup>                                       | 260/268 (97%)              | 217/249 (87%)              | <b>1,11 [1,06; 1,17]</b> | <b>NNH = 10 [6; 19]</b>   |
| TRAE ≥3. stopnia <sup>a</sup>                                  | 173/268 (65%)              | 128/249 (51%)              | <b>1,26 [1,08; 1,46]</b> | <b>NNH = 7 [4; 21]</b>    |
| TRAE prowadzące do zgonu                                       | 1/268 (<1%)                | 0/249 (0%)                 | 2,79 [0,11; 68,12]       | 0,004 [-0,01; 0,01]       |
|                                                                | 1/268 (<1%) <sup>b,c</sup> | 0/249 (0%) <sup>b</sup>    | 2,79 [0,11; 68,12]       | 0,004 [-0,01; 0,01]       |
| TRAE prowadzące do czasowego przerwania terapii <sup>a,d</sup> | 161/268 (60%)              | 91/249 (37%)               | <b>1,64 [1,36; 1,99]</b> | <b>NNH = 4 [3; 6]</b>     |
| TRAE prowadzące do redukcji dawek leku <sup>a</sup>            | 88/268 (33%)               | 79/249 (32%)               | 1,03 [0,81; 1,33]        | 0,01 [-0,07; 0,09]        |
| TRAE prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup>           | 7/268 (3%)                 | 9/249 (4%)                 | 0,72 [0,27; 1,91]        | -0,01 [-0,04; 0,02]       |
| SAE                                                            |                            |                            |                          |                           |
| SAE ogółem                                                     | 74/268 (28%)               | 48/249 (19%)               | <b>1,43 [1,04; 1,97]</b> | <b>NNH = 12 [6; 92]</b>   |
|                                                                | 74/268 (28%) <sup>b</sup>  | 48/249 (19%) <sup>b</sup>  | <b>1,43 [1,04; 1,97]</b> | <b>NNH = 12 [6; 92]</b>   |
| SAE ≥3. stopnia <sup>a</sup>                                   | 67/268 (25%)               | 44/249 (18%)               | <b>1,41 [1,01; 1,99]</b> | <b>NNH = 13 [6; 326]</b>  |
| SAE uznane za związane z leczeniem <sup>a</sup>                | 36/268 (13%)               | 25/249 (10%)               | 1,34 [0,83; 2,16]        | 0,03 [-0,02; 0,09]        |
| SAE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem <sup>a</sup>    | 32/268 (12%)               | 23/249 (9%)                | 1,29 [0,78; 2,15]        | 0,03 [-0,03; 0,08]        |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies., chyba że zaznaczono inaczej. TEAE - zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

c) U jednego pacjenta z grupy SAC wystąpił szok septyczny spowodowany neutropenicznym zapaleniem jelita grubego.

d) Opóźnienie podania dawki lub przerwanie terapii.

Tabela 29.

TRAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów oraz  $\geq 3$ . stopnia raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02)

| Punkt końcowy                       | Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) |               |                           |                          | $\geq 3$ . stopnia |              |                           |                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|                                     | SAC                                       | CTH           | SAC vs CTH                |                          | SAC                | CTH          | SAC vs CTH                |                           |
|                                     | n/N (%)                                   | n/N (%)       | RR [95% CI]               | RD/NNT/NNH [95% CI]      | n/N (%)            | n/N (%)      | RR [95% CI]               | RD/NNT/NNH [95% CI]       |
| <b>Zdarzenia hematologiczne</b>     |                                           |               |                           |                          |                    |              |                           |                           |
| <b>Neutropenia<sup>a</sup></b>      | 188/268 (70%)                             | 134/249 (54%) | <b>1,30 [1,13; 1,50]</b>  | <b>NNH = 6 [4; 12]</b>   | 136/268 (51%)      | 95/249 (38%) | <b>1,33 [1,09; 1,62]</b>  | <b>NNH = 7 [4; 24]</b>    |
| <b>Niedokrwistość<sup>b</sup></b>   | 91/268 (34%)                              | 62/249 (25%)  | <b>1,36 [1,04; 1,79]</b>  | <b>NNH = 11 [5; 80]</b>  | 17/268 (6%)        | 8/249 (3%)   | 1,97 [0,87; 4,49]         | 0,03 [-0,01; 0,07]        |
| <b>Leukopenia<sup>c</sup></b>       | 37/268 (14%)                              | 23/249 (9%)   | 1,49 [0,91; 2,44]         | 0,05 [-0,01; 0,10]       | 23/268 (9%)        | 13/249 (5%)  | 1,64 [0,85; 3,17]         | 0,03 [-0,01; 0,08]        |
| <b>Limfopenia<sup>d</sup></b>       | 31/268 (12%)                              | 25/249 (10%)  | 1,15 [0,70; 1,90]         | 0,02 [-0,04; 0,07]       | 10/268 (4%)        | 8/249 (3%)   | 1,16 [0,47; 2,90]         | 0,01 [-0,03; 0,04]        |
| <b>Trombocytopenia<sup>e</sup></b>  | 17/268 (6%)                               | 41/249 (17%)  | <b>0,39 [0,22; 0,66]</b>  | <b>NNT = 10 [7; 22]</b>  | 1/268 (<1%)        | 9/249 (4%)   | <b>0,10 [0,01; 0,81]</b>  | <b>NNT = 31 [18; 124]</b> |
| <b>Gorączka neutropeniczna</b>      | 14/268 (5%)                               | 11/249 (4%)   | 1,18 [0,55; 2,56]         | 0,01 [-0,03; 0,04]       | 14/268 (5%)        | 11/249 (4%)  | 1,18 [0,55; 2,56]         | 0,01 [-0,03; 0,04]        |
| <b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b> |                                           |               |                           |                          |                    |              |                           |                           |
| <b>Biegunka</b>                     | 152/268 (57%)                             | 42/249 (17%)  | <b>3,36 [2,50; 4,52]</b>  | <b>NNH = 2 [2; 3]</b>    | 25/268 (9%)        | 3/249 (1%)   | <b>7,74 [2,37; 25,33]</b> | <b>NNH = 12 [8; 22]</b>   |
| <b>Nudności</b>                     | 148/268 (55%)                             | 77/249 (31%)  | <b>1,79 [1,44; 2,21]</b>  | <b>NNH = 4 [3; 6]</b>    | 3/268 (1%)         | 7/249 (3%)   | 0,40 [0,10; 1,52]         | -0,02 [-0,04; 0,01]       |
| <b>Wymioty</b>                      | 51/268 (19%)                              | 30/249 (12%)  | <b>1,58 [1,04; 2,40]</b>  | <b>NNH = 14 [7; 127]</b> | 1/268 (<1%)        | 4/249 (2%)   | 0,23 [0,03; 2,06]         | -0,01 [-0,03; 0,005]      |
| <b>Zaparcia</b>                     | 50/268 (19%)                              | 36/249 (15%)  | 1,29 [0,87; 1,91]         | 0,04 [-0,02; 0,11]       | 0/268 (0%)         | 0/249 (0%)   | ND                        | ND                        |
| <b>Ból brzucha</b>                  | 34/268 (13%)                              | 17/249 (7%)   | <b>1,86 [1,07; 3,24]</b>  | <b>NNH = 17 [9; 126]</b> | 2/268 (1%)         | 0/249 (0%)   | 4,65 [0,22; 96,32]        | 0,01 [-0,01; 0,02]        |
| <b>Pozostałe zdarzenia</b>          |                                           |               |                           |                          |                    |              |                           |                           |
| <b>Łysienie</b>                     | 123/268 (46%)                             | 41/249 (17%)  | <b>2,79 [2,05; 3,79]</b>  | <b>NNH = 3 [2; 4]</b>    | 0/268 (0%)         | 0/249 (0%)   | ND                        | ND                        |
| <b>Zmęczenie</b>                    | 101/268 (38%)                             | 73/249 (29%)  | <b>1,29 [1,004; 1,65]</b> | <b>NNH = 11 [6; 373]</b> | 15/268 (6%)        | 7/249 (3%)   | 1,99 [0,83; 4,80]         | 0,03 [-0,01; 0,06]        |
| <b>Astenia</b>                      | 53/268 (20%)                              | 37/249 (15%)  | 1,33 [0,91; 1,95]         | 0,05 [-0,02; 0,11]       | 5/268 (2%)         | 2/249 (1%)   | 2,32 [0,45; 11,86]        | 0,01 [-0,01; 0,03]        |
| <b>Zmniejszony apetyt</b>           | 42/268 (16%)                              | 34/249 (14%)  | 1,15 [0,76; 1,74]         | 0,02 [-0,04; 0,08]       | 1/268 (<1%)        | 1/249 (<1%)  | 0,93 [0,06; 14,77]        | -0,0003 [-0,01; 0,01]     |

| Punkt końcowy                   | Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) |              |                          |                           | ≥3. stopnia |            |                    |                           |
|---------------------------------|-------------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-------------|------------|--------------------|---------------------------|
|                                 | SAC                                       | CTH          | SAC vs CTH               |                           | SAC         | CTH        | SAC vs CTH         |                           |
|                                 | n/N (%)                                   | n/N (%)      | RR [95% CI]              | RD/NNT/NNH [95% CI]       | n/N (%)     | n/N (%)    | RR [95% CI]        | RD/NNT/NNH [95% CI]       |
| <b>Neuropatia<sup>f</sup></b>   | 24/268 (9%)                               | 39/249 (16%) | <b>0,57 [0,35; 0,92]</b> | <b>NNT = 15 [9; 96]</b>   | 3/268 (1%)  | 6/249 (2%) | 0,46 [0,12, 1,84]  | -0,01 [-0,04, 0,01]       |
| <b>Zwiększenie stężenia ALT</b> | 12/268 (5%)                               | 24/249 (10%) | <b>0,46 [0,24; 0,91]</b> | <b>NNT = 20 [11; 136]</b> | 0/268 (0%)  | 6/249 (2%) | 0,07 [0,004, 1,26] | <b>NNT = 42 [23; 276]</b> |
| <b>Zwiększenie stężenia AST</b> | 11/268 (4%)                               | 28/249 (11%) | <b>0,37 [0,19; 0,72]</b> | <b>NNT = 14 [9; 40]</b>   | 0/268 (0%)  | 3/249 (1%) | 0,13 [0,01, 2,56]  | -0,01 [-0,03, 0,003]      |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. Treatment-related adverse events)

a) Zbiorcze zestawienie dla TRAE określanych jako „neutropenia” i „zmniejszona liczba neutrofilów”.

b) Zbiorcze zestawienie dla TRAE określanych jako „niedokrwistość”, „obniżenie poziomu hemoglobiny” i „zmniejszenie liczby czerwonych krwinek”.

c) Zbiorcze zestawienie dla TRAE określanych jako „leukopenia” i „zmniejszona liczba białych krwinek”.

d) Zbiorcze zestawienie dla TRAE określanych jako „limfopenia” i „zmniejszona liczba limfocytów”.

e) Zbiorcze zestawienie dla TRAE określanych jako „trombocytopenia” i „zmniejszona liczba płytek krwi”.

f) Zbiorcze zestawienie dla TRAE określanych jako „zaburzenia chodu”, „niedoczulica”, „osłabienie mięśni”, „neuropatia obwodowa”, „parestezja” i „obwodowa neuropatia czuciowa”.

Tabela 30.

TEAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u ≥10% pacjentów oraz ≥3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Punkt końcowy                     | Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) |                            |                          |                           | ≥3. stopnia                |                           |                          |                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                   | SAC                                       | CTH                        | SAC vs CTH               |                           | SAC                        | CTH                       | SAC vs CTH               |                           |
|                                   | n/N (%)                                   | n/N (%)                    | RR [95% CI]              | RD/NNT/NNH [95% CI]       | n/N (%)                    | n/N (%)                   | RR [95% CI]              | RD/NNT/NNH [95% CI]       |
| <b>Zdarzenia hematologiczne</b>   |                                           |                            |                          |                           |                            |                           |                          |                           |
| <b>Neutropenia<sup>b</sup></b>    | 189/268 (71%)                             | 136 /249 (55%)             | <b>1,29 [1,13, 1,48]</b> | <b>NNH = 6 [4; 13]</b>    | 138/268 (51%)              | 97/249 (39%)              | <b>1,32 [1,09, 1,60]</b> | <b>NNH = 7 [4; 24]</b>    |
|                                   | 189/268 (71%) <sup>a</sup>                | 136/249 (55%) <sup>a</sup> | <b>1,29 [1,13, 1,48]</b> | <b>NNH = 6 [4; 13]</b>    | 140/268 (52%) <sup>a</sup> | 97/249 (39%) <sup>a</sup> | <b>1,34 [1,11, 1,63]</b> | <b>NNH = 7 [4; 20]</b>    |
| <b>Niedokrwistość<sup>c</sup></b> | 98/268 (37%)                              | 69/249 (28%)               | <b>1,32 [1,02, 1,70]</b> | <b>NNH = 11 [5; 118]</b>  | 20/268 (7%)                | 9/249 (4%)                | 2,06 [0,96, 4,45]        | 0,04 [-0,001, 0,08]       |
|                                   | 98/268 (37%) <sup>a</sup>                 | 69/249 (28%) <sup>a</sup>  | <b>1,32 [1,02, 1,70]</b> | <b>NNH = 11 [5; 118]</b>  | 20/268 (7%) <sup>a</sup>   | 8/249 (3%) <sup>a</sup>   | <b>2,32 [1,04, 5,18]</b> | <b>NNH = 23 [12; 240]</b> |
| <b>Leukopenia</b>                 | 38/268 (14%)                              | 25/249 (10%)               | <b>1,41 [0,88, 2,27]</b> | <b>0,04 [-0,01, 0,10]</b> | 23/268 (9%)                | 15/249 (6%)               | 1,42 [0,76, 2,67]        | 0,03 [-0,02, 0,07]        |
| <b>Limfopenia</b>                 | 32/268 (12%)                              | 29/249 (12%)               | 1,03 [0,64, 1,64]        | 0,003 [-0,05, 0,06]       | x                          | x                         | x                        | x                         |

| Punkt końcowy                | Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) |                           |                   |                     | ≥3. stopnia               |                         |                    |                      |
|------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|
|                              | SAC                                       | CTH                       | SAC vs CTH        |                     | SAC                       | CTH                     | SAC vs CTH         |                      |
|                              | n/N (%)                                   | n/N (%)                   | RR [95% CI]       | RD/NNT/NNH [95% CI] | n/N (%)                   | n/N (%)                 | RR [95% CI]        | RD/NNT/NNH [95% CI]  |
| Trombocytopenia <sup>d</sup> | 17/268 (6%)                               | 41/249 (16%)              | 0,39 [0,22, 0,66] | NNT = 10 [7; 22]    | x                         | x                       | x                  | x                    |
|                              | 17/268 (6%) <sup>a</sup>                  | 41/249 (16%) <sup>a</sup> | 0,39 [0,22, 0,66] | NNT = 10 [7; 22]    | 1/268 (<1%) <sup>a</sup>  | 9/249 (4%) <sup>a</sup> | 0,10 [0,01, 0,81]  | NNT = 31 [18; 124]   |
| Gorączka neutropeniczna      | x                                         | x                         | x                 | x                   | 16/268 (6%)               | 11/249 (4%)             | 1,35 [0,64, 2,86]  | 0,02 [-0,02, 0,05]   |
| Zdarzenia żołądkowo-jelitowe |                                           |                           |                   |                     |                           |                         |                    |                      |
| Biegunka                     | 166/268 (62%)                             | 57/249 (23%)              | 2,71 [2,11, 3,46] | NNH = 2 [2; 3]      | 27/268 (10%)              | 3/249 (1%)              | 8,36 [2,57, 27,22] | NNH = 11 [7; 19]     |
|                              | 166/268 (62%) <sup>a</sup>                | 57/249 (23%) <sup>a</sup> | 2,71 [2,11, 3,46] | NNH = 2 [2; 3]      | 27/268 (10%) <sup>a</sup> | 3/249 (1%) <sup>a</sup> | 8,36 [2,57, 27,22] | NNH = 11 [7; 19]     |
| Nudności                     | 157/268 (59%)                             | 87/249 (35%)              | 1,68 [1,38, 2,04] | NNH = 4 [3; 6]      | x                         | x                       | x                  | x                    |
|                              | 157/268 (59%) <sup>a</sup>                | 87/249 (35%) <sup>a</sup> | 1,68 [1,38, 2,04] | NNH = 4 [3; 6]      | 3/268 (1%) <sup>a</sup>   | 7/249 (3%) <sup>a</sup> | 0,40 [0,10, 1,52]  | -0,02 [-0,04, 0,01]  |
| Zaparcia                     | 93/268 (35%)                              | 61/249 (24%)              | 1,42 [1,08, 1,86] | NNH = 9 [5; 41]     | x                         | x                       | x                  | x                    |
|                              | 93/268 (35%) <sup>a</sup>                 | 61/249 (24%) <sup>a</sup> | 1,42 [1,08, 1,86] | NNH = 9 [5; 41]     | 1/268 (<1%) <sup>a</sup>  | 0/249 (0%) <sup>a</sup> | 2,79 [0,11, 68,12] | 0,004 [-0,01, 0,01]  |
| Wymioty                      | 64/268 (24%)                              | 39/249 (16%)              | 1,52 [1,06, 2,18] | NNH = 12 [6; 71]    | x                         | x                       | x                  | x                    |
|                              | 64/268 (24%) <sup>a</sup>                 | 39/249 (16%) <sup>a</sup> | 1,52 [1,06, 2,18] | NNH = 12 [6; 71]    | 3/268 (1%) <sup>a</sup>   | 4/249 (2%) <sup>a</sup> | 0,70 [0,16, 3,08]  | -0,005 [-0,02, 0,02] |
| Ból brzucha                  | 53/268 (20%)                              | 34/249 (14%)              | 1,45 [0,98, 2,15] | 0,06 [-0,003, 0,13] | x                         | x                       | x                  | x                    |
|                              | 53/268 (20%) <sup>a</sup>                 | 34/249 (14%) <sup>a</sup> | 1,45 [0,98, 2,15] | 0,06 [-0,003, 0,13] | 10/268 (4%) <sup>a</sup>  | 2/249 (1%) <sup>a</sup> | 4,65 [1,03, 20,99] | NNH = 34 [18; 248]   |
| Pozostałe zdarzenia          |                                           |                           |                   |                     |                           |                         |                    |                      |
| Łysienie                     | 128/268 (48%)                             | 46/249 (18%)              | 2,59 [1,94, 3,45] | NNH = 3 [2; 4]      | x                         | x                       | x                  | x                    |
|                              | 128/268 (48%) <sup>a</sup>                | 46/249 (18%) <sup>a</sup> | 2,59 [1,94, 3,45] | NNH = 3 [2; 4]      | 0/268 (0%) <sup>a</sup>   | 0/249 (0%) <sup>a</sup> | ND                 | ND                   |
| Zmęczenie                    | 105/268 (39%)                             | 82/249 (33%)              | 1,19 [0,94, 1,50] | 0,06 [-0,02, 0,15]  | 16/268 (6%)               | 9/249 (4%)              | 1,65 [0,74, 3,67]  | 0,02 [-0,01, 0,06]   |
|                              | 105/268 (39%) <sup>a</sup>                | 82/249 (33%) <sup>a</sup> | 1,19 [0,94, 1,50] | 0,06 [-0,02, 0,15]  | 16/268 (6%) <sup>a</sup>  | 9/249 (4%) <sup>a</sup> | 1,65 [0,74, 3,67]  | 0,02 [-0,01, 0,06]   |

| Punkt końcowy            | Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) |                           |                    |                     | ≥3. stopnia              |                          |                    |                      |
|--------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|
|                          | SAC                                       | CTH                       | SAC vs CTH         |                     | SAC                      | CTH                      | SAC vs CTH         |                      |
|                          | n/N (%)                                   | n/N (%)                   | RR [95% CI]        | RD/NNT/NNH [95% CI] | n/N (%)                  | n/N (%)                  | RR [95% CI]        | RD/NNT/NNH [95% CI]  |
| Astenia                  | 62/268 (23%)                              | 50/249 (20%)              | 1,15 [0,83, 1,60]  | 0,03 [-0,04, 0,10]  | x                        | x                        | x                  | x                    |
|                          | 62/268 (23%) <sup>a</sup>                 | 50/249 (20%) <sup>a</sup> | 1,15 [0,83, 1,60]  | 0,03 [-0,04, 0,10]  | 6/268 (2%) <sup>a</sup>  | 5/249 (2%) <sup>a</sup>  | 1,11 [0,34, 3,61]  | 0,002 [-0,02, 0,03]  |
| Zmniejszony apetyt       | 57/268 (21%)                              | 52/249 (21%)              | 1,02 [0,73, 1,42]  | 0,004 [-0,07, 0,07] | x                        | x                        | x                  | x                    |
|                          | 57/268 (21%) <sup>a</sup>                 | 52/249 (21%) <sup>a</sup> | 1,02 [0,73, 1,42]  | 0,004 [-0,07, 0,07] | 4/268 (1%) <sup>a</sup>  | 2/249 (1%) <sup>a</sup>  | 1,86 [0,34, 10,06] | 0,01 [-0,01, 0,03]   |
| Duszność                 | 49/268 (18%)                              | 39/249 (16%)              | 1,17 [0,80, 1,71]  | 0,03 [-0,04, 0,09]  | x                        | x                        | x                  | x                    |
|                          | 49/268 (18%) <sup>a</sup>                 | 39/249 (16%) <sup>a</sup> | 1,17 [0,80, 1,71]  | 0,03 [-0,04, 0,09]  | 5/268 (2%) <sup>a</sup>  | 11/249 (4%) <sup>a</sup> | 0,42 [0,15, 1,20]  | -0,03 [-0,06, 0,005] |
| Ból głowy                | 44/268 (16%)                              | 36/249 (14%)              | 1,14 [0,76, 1,70]  | 0,02 [-0,04, 0,08]  | x                        | x                        | x                  | x                    |
|                          | 44/268 (16%) <sup>a</sup>                 | 36/249 (14%) <sup>a</sup> | 1,14 [0,76, 1,70]  | 0,02 [-0,04, 0,08]  | 1/268 (<1%) <sup>a</sup> | 2/249 (1%) <sup>a</sup>  | 0,46 [0,04, 5,09]  | -0,004 [-0,02, 0,01] |
| Gorączka                 | 39/268 (15%)                              | 45/249 (18%)              | 0,81 [0,54, 1,19]  | -0,04 [-0,10, 0,03] | x                        | x                        | x                  | x                    |
|                          | 39/268 (15%) <sup>a</sup>                 | 45/249 (18%) <sup>a</sup> | 0,81 [0,54, 1,19]  | -0,04 [-0,10, 0,03] | 2/268 (1%) <sup>a</sup>  | 0/249 (0%) <sup>a</sup>  | 4,65 [0,22, 96,32] | 0,01 [-0,01, 0,02]   |
| Ból stawów               | 40/268 (15%)                              | 30/249 (12%)              | 1,24 [0,80, 1,93]  | 0,03 [-0,03, 0,09]  | x                        | x                        | x                  | x                    |
| Ból pleców               | 35/268 (13%)                              | 32/249 (13%)              | 1,02 [0,65, 1,59]  | 0,002 [-0,06, 0,06] | x                        | x                        | x                  | x                    |
| Zwiększenie stężenia AST | 33/268 (12%)                              | 44/249 (18%)              | 0,70 [0,46, 1,06]  | -0,05 [-0,12, 0,01] | x                        | x                        | x                  | x                    |
|                          | 33/268 (12%) <sup>a</sup>                 | 44/249 (18%) <sup>a</sup> | 0,70 [0,46, 1,06]  | -0,05 [-0,12, 0,01] | 4/268 (1%) <sup>a</sup>  | 8/249 (3%) <sup>a</sup>  | 0,46 [0,14, 1,52]  | -0,02 [-0,04, 0,01]  |
| Kaszel                   | 33/268 (12%)                              | 18/249 (7%)               | 1,70 [0,98, 2,95]  | NNH = 19 [9; 34411] | x                        | x                        | x                  | x                    |
| Świąd                    | 32/268 (12%)                              | 6/249 (2%)                | 4,96 [2,11, 11,65] | NNH = 10 [7; 19]    | x                        | x                        | x                  | x                    |
| Zwiększenie stężenia ALT | 30/268 (11%)                              | 37/249 (15%)              | 0,75 [0,48, 1,18]  | -0,04 [-0,09, 0,02] | x                        | x                        | x                  | x                    |
| Hipokaliemia             | 29/268 (11%)                              | 9/249 (4%)                | 2,99 [1,45, 6,20]  | NNH = 13 [8; 35]    | x                        | x                        | x                  | x                    |
| Zakażenie dróg moczowych | 26/268 (10%)                              | 24/249 (10%)              | 1,01 [0,59, 1,71]  | 0,001 [-0,05, 0,05] | x                        | x                        | x                  | x                    |

| Punkt końcowy                                    | Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) |              |                   |                       | ≥3. stopnia |         |             |                     |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|-------------|---------|-------------|---------------------|
|                                                  | SAC                                       | CTH          | SAC vs CTH        |                       | SAC         | CTH     | SAC vs CTH  |                     |
|                                                  | n/N (%)                                   | n/N (%)      | RR [95% CI]       | RD/NNT/NNH [95% CI]   | n/N (%)     | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] |
| Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi | 25/268 (9%)                               | 27/249 (11%) | 0,86 [0,51, 1,44] | -0,02 [-0,07, 0,04]   | x           | x       | x           | x                   |
| Wysypka                                          | 24/268 (9%)                               | 14/249 (6%)  | 1,59 [0,84, 3,01] | 0,03 [-0,01, 0,08]    | x           | x       | x           | x                   |
| Zawroty głowy                                    | 22/268 (8%)                               | 11/249 (4%)  | 1,86 [0,92, 3,75] | 0,04 [-0,004, 0,08]   | x           | x       | x           | x                   |
| Bezsenność                                       | 21/268 (8%)                               | 19/249 (8%)  | 1,03 [0,57, 1,86] | 0,002 [-0,04, 0,05]   | x           | x       | x           | x                   |
| Spadek masy ciała                                | 15/268 (6%)                               | 14/249 (6%)  | 1,00 [0,49, 2,02] | -0,0003 [-0,04, 0,04] | x           | x       | x           | x                   |
| Obrzęk obwodowy                                  | 17/268 (6%)                               | 15/249 (6%)  | 1,05 [0,54, 2,06] | 0,003 [-0,04, 0,04]   | x           | x       | x           | x                   |
| Hipomagnezemia                                   | 16/268 (6%)                               | 9/249 (4%)   | 1,65 [0,74, 3,67] | 0,02 [-0,01, 0,06]    | x           | x       | x           | x                   |
| Hipofosfatemia                                   | 11/268 (4%)                               | 5/249 (2%)   | 2,04 [0,72, 5,80] | 0,02 [-0,01, 0,05]    | x           | x       | x           | x                   |
| Odwodnienie                                      | 10/268 (4%)                               | 9/249 (4%)   | 1,03 [0,43, 2,50] | 0,001 [-0,03, 0,03]   | x           | x       | x           | x                   |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych               | 7/268 (3%)                                | 4/249 (2%)   | 1,63 [0,48, 5,49] | 0,01 [-0,01, 0,03]    | x           | x       | x           | x                   |

Dane pochodzą z raportu EMA, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies., chyba że zaznaczono inaczej

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. Treatment-related adverse events)

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies. Raportowano TEAE niezależnie od stopnia nasilenia występujące u ≥15% pacjentów oraz ≥3. stopnia występujące u ≥10% pacjentów.

b) Zbiorcze zestawienie dla TEAE określanych jako „neutropenia” i „zmniejszona liczba neutrofilów”.

c) Zbiorcze zestawienie dla TEAE określanych jako „niedokrwistość”, „obniżenie poziomu hemoglobiny” i „zmniejszenie liczby czerwonych krwinek”.

d) Zbiorcze zestawienie dla TEAE określanych jako „trombocytopenia” i „zmniejszona liczba płytek krwi”.

Tabela 31.  
SAE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02)

| Punkt końcowy                       | SAC         | CTH         | SAC vs CTH                |                            |
|-------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
|                                     | n/N (%)     | n/N (%)     | RR [95% CI]               | RD/NNH [95% CI]            |
| <b>Zdarzenia hematologiczne</b>     |             |             |                           |                            |
| Gorączka neutropeniczna             | 11/268 (4%) | 10/249 (4%) | 1,02 [0,44, 2,36]         | 0,001 [-0,03, 0,03]        |
| Neutropenia                         | 7/268 (3%)  | 2/249 (1%)  | 3,25 [0,68, 15,51]        | 0,02 [-0,004, 0,04]        |
| Niedokrwistość                      | 2/268 (1%)  | 0/249 (0%)  | 4,65 [0,22, 96,32]        | 0,01 [-0,01, 0,02]         |
| Leukopenia                          | 1/268 (<1%) | 0/249 (0%)  | 2,79 [0,11, 68,12]        | 0,004 [-0,01, 0,01]        |
| Trombocytopenia                     | 1/268 (<1%) | 1/249 (<1%) | 0,93 [0,06, 14,77]        | -0,0003 [-0,01, 0,01]      |
| Limfopenia                          | 0/268 (0%)  | 0/249 (0%)  | ND                        | ND                         |
| Trombocytoza                        | 0/268 (0%)  | 1/249 (<1%) | 0,31 [0,01, 7,57]         | -0,004 [-0,01, 0,01]       |
| <b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b> |             |             |                           |                            |
| Biegunka                            | 9/268 (3%)  | 1/249 (<1%) | <b>8,36 [1,07, 65,53]</b> | <b>NNH = 33 [19; 151]</b>  |
| Neutropeniczne zapalenie okrężnicy  | 5/268 (2%)  | 0/249 (0%)  | 10,22 [0,57, 183,93]      | <b>NNH = 53 [27; 1262]</b> |
| Nudności                            | 2/268 (1%)  | 4/249 (2%)  | 0,46 [0,09, 2,51]         | -0,01 [-0,03, 0,01]        |
| Zapalenie okrężnicy                 | 3/268 (1%)  | 0/249 (0%)  | 6,51 [0,34; 125,32]       | 0,01 [-0,003; 0,03]        |
| Wymioty                             | 1/268 (<1%) | 2/249 (1%)  | 0,46 [0,04, 5,09]         | -0,004 [-0,02, 0,01]       |
| Zapalenie jamy ustnej               | 1/268 (<1%) | 0/249 (0%)  | 2,79 [0,11, 68,12]        | 0,004 [-0,01, 0,01]        |
| <b>Pozostałe zdarzenia</b>          |             |             |                           |                            |
| Zatrzymanie akcji serca             | 0/268 (0%)  | 0/249 (0%)  | ND                        | ND                         |

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

Tabela 32.  
SAE dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Punkt końcowy                       | SAC         | CTH         | SAC vs CTH                 |                            |
|-------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
|                                     | n/N (%)     | n/N (%)     | RR [95% CI]                | RD/NNH [95% CI]            |
| <b>Zdarzenia hematologiczne</b>     |             |             |                            |                            |
| Gorączka neutropeniczna             | 11/268 (4%) | 10/249 (4%) | 1,02 [0,44, 2,36]          | 0,001 [-0,03, 0,03]        |
| Neutropenia                         | 8/268 (3%)  | 2/249 (1%)  | 3,72 [0,80, 17,33]         | 0,02 [-0,001, 0,05]        |
| Niedokrwistość                      | 2/268 (1%)  | 1/249 (<1%) | 1,86 [0,17, 20,37]         | 0,003 [-0,01, 0,02]        |
| <b>Zdarzenia żołądkowo jelitowe</b> |             |             |                            |                            |
| Biegunka                            | 13/268 (5%) | 1/249 (<1%) | <b>12,08 [1,59, 91,66]</b> | <b>NNH = 22 [14; 56]</b>   |
| Wymioty                             | 5/268 (2%)  | 2/249 (1%)  | 2,32 [0,45, 11,86]         | 0,01 [-0,01, 0,03]         |
| Neutropeniczne zapalenie okrężnicy  | 5/268 (2%)  | 0/249 (0%)  | 10,22 [0,57, 183,93]       | <b>NNH = 53 [27; 1161]</b> |
| Ból brzucha                         | 6/268 (2%)  | 0/249 (0%)  | 12,08 [0,68, 213,36]       | <b>NNH = 44 [24; 317]</b>  |
| Nudności                            | 2/268 (1%)  | 5/249 (2%)  | 0,37 [0,07, 1,90]          | -0,01 [-0,03, 0,01]        |
| Zapalenie okrężnicy                 | 4/268 (1%)  | 1/249 (<1%) | 3,72 [0,42, 33,03]         | 0,01 [-0,01, 0,03]         |
| <b>Pozostałe zdarzenia</b>          |             |             |                            |                            |
| Gorączka                            | 3/268 (1%)  | 2/249 (1%)  | 1,39 [0,23, 8,27]          | 0,003 [-0,01, 0,02]        |
| Zapalenie płuc                      | 4/268 (1%)  | 5/249 (2%)  | 0,74 [0,20, 2,74]          | -0,01 [-0,03, 0,02]        |
| Zakażenie dróg moczowych            | 3/268 (1%)  | 2/249 (1%)  | 1,39 [0,23, 8,27]          | 0,003 [-0,01, 0,02]        |
| Sepsa                               | 3/268 (1%)  | 1/249 (<1%) | 2,79 [0,29, 26,62]         | 0,01 [-0,01, 0,02]         |
| Ostre uszkodzenie nerek             | 3/268 (1%)  | 1/249 (<1%) | 2,79 [0,29, 26,62]         | 0,01 [-0,01, 0,02]         |
| Duszność                            | 2/268 (1%)  | 4/249 (2%)  | 0,46 [0,09, 2,51]          | -0,01 [-0,03, 0,01]        |
| Wysięk opłucnowy                    | 2/268 (1%)  | 2/249 (1%)  | 0,93 [0,13, 6,55]          | -0,001 [-0,02, 0,01]       |
| Ból pleców                          | 0/268 (0%)  | 3/249 (1%)  | 0,13 [0,01, 2,56]          | -0,01 [-0,03, 0,003]       |
| Hipestezja                          | 0/268 (0%)  | 0/249 (0%)  | ND                         | ND                         |

| Punkt końcowy             | SAC        | CTH        | SAC vs CTH  |                 |
|---------------------------|------------|------------|-------------|-----------------|
|                           | n/N (%)    | n/N (%)    | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Zmiany stanu psychicznego | 0/268 (0%) | 0/249 (0%) | ND          | ND              |

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

Tabela 33.

TEAE ≥3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002)

| Punkt końcowy                                | SAC                     | CTH                     | SAC vs CTH                  |                           |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|                                              | n/N (%)                 | n/N (%)                 | RR [95% CI]                 | RD/NNH [95% CI]           |
| <b>Zdarzenia hematologiczne</b>              |                         |                         |                             |                           |
| Neutropenia                                  | 114/165 (69%)           | 101/164 (62%)           | 1,12 [0,96; 1,31]           | 0,08 [-0,03; 0,18]        |
| Leukopenia                                   | 69/165 (42%)            | 60/164 (37%)            | 1,14 [0,87; 1,50]           | 0,05 [-0,05; 0,16]        |
| Niedokrwistość                               | 30/165 (18%)            | 10/164 (6%)             | <b>2,98 [1,51; 5,90]</b>    | <b>NNH = 8 [5; 19]</b>    |
| Limfopenia                                   | 10/165 (6%)             | 4/164 (2%)              | 2,48 [0,80; 7,76]           | 0,04 [-0,01; 0,08]        |
| Trombocytopenia                              | 7/165 (4%)              | 8/164 (5%)              | 0,87 [0,32; 2,34]           | -0,01 [-0,05; 0,04]       |
| <b>Zdarzenia niehematologiczne</b>           |                         |                         |                             |                           |
| Biegunka                                     | 11/165 (7%)             | 0/164 (0%)              | <b>22,86 [1,36; 384,78]</b> | <b>NNH = 15 [9; 37]</b>   |
| Nudności                                     | 3/165 (2%)              | 1/164 (1%)              | 2,98 [0,31; 28,37]          | 0,01 [-0,01; 0,04]        |
| Wymioty                                      | 3/165 (2%)              | 1/164 (1%)              | 2,98 [0,31; 28,37]          | 0,01 [-0,01; 0,04]        |
| Zaparcia                                     | 0/165 (0%)              | 0/164 (0%)              | 0,99 [0,02; 49,80]          | 0,00 [-0,01; 0,01]        |
| Zmniejszony apetyt                           | 4/268 (1%) <sup>a</sup> | 2/249 (1%) <sup>a</sup> | 1,86 [0,34; 10,06]          | 0,01 [-0,01; 0,03]        |
| Ból brzucha                                  | 1/165 (<1%)             | 1/164 (1%)              | 0,99 [0,06; 15,76]          | -0,00004 [-0,02; 0,02]    |
| Zwiększenie stężenia AST                     | 1/165 (<1%)             | 2/164 (1%)              | 0,50 [0,05; 5,43]           | -0,01 [-0,03; 0,01]       |
| Zmęczenie                                    | 12/165 (7%)             | 3/164 (2%)              | <b>3,98 [1,14; 13,83]</b>   | <b>NNH = 18 [10; 101]</b> |
| Zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy | 1/165 (1%)              | 10/164 (6%)             | <b>0,10 [0,01; 0,77]</b>    | <b>NNT = 19 [11; 61]</b>  |

| Punkt końcowy | SAC          | CTH        | SAC vs CTH        |                     |
|---------------|--------------|------------|-------------------|---------------------|
|               | n/N (%)      | n/N (%)    | RR [95% CI]       | RD/NNT/NNH [95% CI] |
| Hipokaliemia  | 16/165 (10%) | 5/164 (3%) | 3,18 [1,19; 8,48] | NNH = 15 [8; 70]    |

Mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.

## 4.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów w badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 oceniano przy użyciu 3 kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 służącego do oceny jakości życia w przypadku choroby nowotworowej, składającego się z 30 pytań dotyczących czynności, objawów oraz ogólnej jakości życia;
- EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 level version*) prezentującego ogólny stan zdrowia w ocenie chorego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) oraz oceniającego takie parametry, jak: poruszanie się, samoobsługa, wykonywanie codziennych czynności, ból i dyskomfort oraz lęk i depresja przy użyciu wskaźnika użyteczności UI (ang. *utility index*);
- PRO-CTCAE (ang. *Patient-Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) służącego do oceny jakości życia w 5-stopniowej skali.

Przy użyciu wyżej wymienionych wskaźników analizowano czas do pogorszenia/poprawy jakości życia pacjentów (EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L), zmianę w ocenie jakości życia (EORTC QLQ-C30), a także odsetek chorych, u których w trakcie leczenia nastąpiło nasilenie ciężkości lub wzrost częstotliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych do 3. lub 4. stopnia (PRO-CTCAE).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Overall Performance Summary |                       |         |                 |         |
|-----------------------------|-----------------------|---------|-----------------|---------|
| Category                    | Sub-Category Analysis |         |                 |         |
|                             | Group A Metrics       |         | Group B Metrics |         |
|                             | Value 1               | Value 2 | Value 3         | Value 4 |
| Item 1                      | 100                   | 200     | 300             | 400     |
| Item 2                      | 150                   | 250     | 350             | 450     |
| Item 3                      | 200                   | 300     | 400             | 500     |
| Item 4                      | 250                   | 350     | 450             | 550     |
| Item 5                      | 300                   | 400     | 500             | 600     |
| Item 6                      | 350                   | 450     | 550             | 650     |
| Item 7                      | 400                   | 500     | 600             | 700     |
| Item 8                      | 450                   | 550     | 650             | 750     |
| Item 9                      | 500                   | 600     | 700             | 800     |
| Item 10                     | 550                   | 650     | 750             | 850     |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|            |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

HTA Consulting 2025 ([www.hta.pl](http://www.hta.pl)) Strona **62**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]



[REDACTED]

[REDACTED]

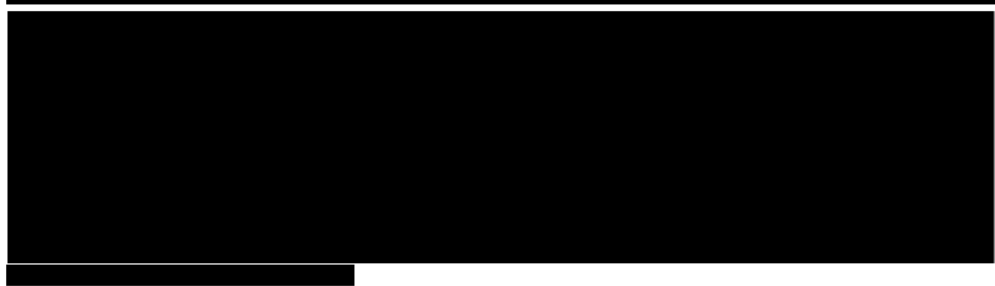
[REDACTED]

|            |            | [REDACTED] |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |            |            |            |
|            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |



**Tabela 41.** Czas do istotnego klinicznie pogorszenia<sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Domena                | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH               |            |
|-----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|--------------------------|------------|
|                       | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI]               | Wartość p* |
| Globalny stan zdrowia | 234 | 4,3 mies. [3,1; 5,7] | 207 | 3,0 mies. [2,2; 3,9] | <b>0,75 [0,61; 0,92]</b> | 0,006      |

| Domena                            | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH               |            |
|-----------------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|--------------------------|------------|
|                                   | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI]               | Wartość p* |
| Funkcjonowanie fizyczne           | 236 | 5,1 mies. [bd]       | 210 | 4,2 mies. [bd]       | <b>0,78 [0,64; 0,97]</b> | <0,05      |
| Funkcjonowanie w rolach życiowych | 236 | 2,6 mies. [bd]       | 210 | 2,8 mies. [bd]       | 0,91 [0,75; 1,12]        | bd         |
| Funkcjonowanie emocjonalne        | 236 | 7,8 mies. [bd]       | 210 | 5,3 mies. [bd]       | <b>0,67 [0,54; 0,83]</b> | <0,01      |
| Funkcjonowanie poznawcze          | 236 | 4,9 mies. [bd]       | 210 | 5,0 mies. [bd]       | 0,87 [0,70; 1,07]        | bd         |
| Funkcjonowanie społeczne          | 236 | 2,9 mies. [bd]       | 210 | 3,6 mies. [bd]       | 0,89 [0,73; 1,10]        | bd         |
| Zmęczenie                         | 234 | 2,2 mies. [1,6; 2,8] | 205 | 1,4 mies. [1,1; 1,9] | <b>0,73 [0,60; 0,89]</b> | 0,002      |
| Nudności i wymioty                | 236 | 2,2 mies. [bd]       | 210 | 5,0 mies. [bd]       | 1,07 [0,87; 1,31]        | bd         |
| Ból                               | 229 | 3,8 mies. [2,8; 5,0] | 202 | 3,5 mies. [2,8; 5,0] | 0,92 [0,75; 1,13]        | 0,415      |
| Duszność                          | 236 | 5,8 mies. [bd]       | 210 | 4,5 mies. [bd]       | <b>0,74 [0,60; 0,92]</b> | <0,05      |
| Bezsenna                          | 236 | 6,3 mies. [bd]       | 210 | 4,7 mies. [bd]       | <b>0,80 [0,64; 0,99]</b> | <0,05      |
| Utrata apetytu                    | 236 | 3,6 mies. [bd]       | 210 | 4,7 mies. [bd]       | 0,93 [0,75; 1,16]        | bd         |
| Zaparcia                          | 236 | 3,9 mies. [bd]       | 210 | 5,0 mies. [bd]       | 1,03 [0,83; 1,27]        | bd         |
| Biegunka                          | 236 | 2,3 mies. [bd]       | 210 | 6,1 mies. [bd]       | <b>1,41 [1,15; 1,73]</b> | <0,01      |
| Trudności finansowe               | 236 | 9,8 mies. [bd]       | 210 | 8,0 mies. [bd]       | <b>0,77 [0,61; 0,95]</b> | <0,05      |
| Wynik sumaryczny <sup>b</sup>     | 236 | 5,1 mies. [bd]       | 210 | 5,5 mies. [bd]       | 0,92 [0,75; 1,14]        | bd         |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2022c, Clinical Care Options 2022 oraz Rugo 2024. Mediana okresu obserwacji 12,5 mies.

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do istotnego klinicznie pogorszenia definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia od wartości wyjściowej o  $\geq 10$  punktów lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.

b) Wynik sumaryczny przedstawiony przez autorów publikacji.

Tabela 42.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Domena                            | SAC |                            | CTH |                              | SAC vs CTH               |            |
|-----------------------------------|-----|----------------------------|-----|------------------------------|--------------------------|------------|
|                                   | N   | LSM [95%CI]                | N   | LSM [95%CI]                  | LSMD [95% CI]            | Wartość p* |
| Globalny stan zdrowia             | 236 | 2,29 [-1,37; 5,94]         | 210 | -0,13 [-4,04; 3,78]          | 2,42 [-0,66; 5,49]       | bd         |
| Funkcjonowanie fizyczne           | 236 | 0,44 [-2,95; 3,82]         | 210 | -3,42 [-7,03; 0,18]          | <b>3,86 [0,87; 6,86]</b> | 0,012      |
| Funkcjonowanie w rolach życiowych | 236 | -2,76 [-7,97; 2,45]        | 210 | <b>-5,87 [-11,38; -0,36]</b> | 3,11 [-1,15; 7,37]       | 0,152      |
| Funkcjonowanie emocjonalne        | 236 | <b>10,37 [6,45; 14,28]</b> | 210 | <b>9,43 [5,27; 13,59]</b>    | 0,94 [-2,39; 4,27]       | bd         |
| Funkcjonowanie poznawcze          | 236 | -0,12 [-3,62; 3,39]        | 210 | 0,09 [-3,67; 3,84]           | -0,20 [-3,26; 2,86]      | bd         |
| Funkcjonowanie społeczne          | 236 | -0,28 [-5,12; 4,56]        | 210 | -1,05 [-6,19; 4,08]          | 0,77 [-3,17; 4,72]       | bd         |
| Zmęczenie                         | 236 | -0,06 [-4,69; 4,57]        | 210 | 3,26 [-1,63; 8,14]           | -3,32 [-7,10; 0,47]      | bd         |
| Nudności i wymioty                | 236 | 1,55 [-1,35; 4,45]         | 210 | 0,12 [-2,97; 3,20]           | 1,44 [-0,91; 3,78]       | bd         |

| Domena                        | SAC |                       | CTH |                       | SAC vs CTH           |            |
|-------------------------------|-----|-----------------------|-----|-----------------------|----------------------|------------|
|                               | N   | LSM [95%CI]           | N   | LSM [95%CI]           | LSMD [95% CI]        | Wartość p* |
| Ból                           | 236 | -6,98 [-11,71; -2,25] | 210 | -5,35 [-10,38; -0,32] | -1,63 [-5,52; 2,25]  | bd         |
| Duszność                      | 236 | -1,01 [-5,96; 3,94]   | 210 | 3,24 [-2,05; 8,53]    | -4,25 [-8,45; -0,06] | <0,05      |
| Bezsenność                    | 236 | -8,24 [-13,44; -3,03] | 210 | -4,56 [-10,14; 1,03]  | -3,68 [-8,10; 0,75]  | bd         |
| Utrata apetytu                | 236 | -4,55 [-9,71; 0,60]   | 210 | -1,27 [-6,71; 4,17]   | -3,28 [-7,31; 0,75]  | bd         |
| Zaparcia                      | 236 | 0,56 [-4,53; 5,66]    | 210 | 1,60 [-3,90; 7,10]    | -1,04 [-5,51; 3,43]  | bd         |
| Biegunka                      | 236 | 9,47 [4,78; 14,17]    | 210 | -0,91 [-6,03; 4,21]   | 10,38 [6,32; 14,45]  | <0,01      |
| Trudności finansowe           | 236 | 0,90 [-3,11; 4,90]    | 210 | 0,04 [-4,14; 4,23]    | 0,85 [-2,45; 4,16]   | bd         |
| Wynik sumaryczny <sup>a</sup> | 236 | 0,40 [-2,41; 3,21]    | 210 | -0,24 [-3,21; 2,74]   | 0,64 [-1,77; 3,05]   | bd         |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2024 oraz raportu EMA. Mediana okresu obserwacji 12,5 mies. Wyższy wynik LSM w ocenie globalnego stanu zdrowia oraz w zakresie funkcjonowania oznacza lepszą jakość życia, natomiast wyższy wynik w zakresie oceny objawów oznacza gorszą jakość życia.

LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); LSMD – różnica średnich oszacowanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*)

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wynik sumaryczny przedstawiony przez autorów publikacji.

Tabela 43.

Czas do istotnego klinicznie pogorszenia<sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Domena       | SAC |                  | CTH |                  | SAC vs CTH        |            |
|--------------|-----|------------------|-----|------------------|-------------------|------------|
|              | N   | Mediana [95% CI] | N   | Mediana [95% CI] | HR [95%CI]        | Wartość p* |
| EQ-5D-5L UI  | 238 | 5,7 mies. [bd]   | 207 | 5,3 mies. [bd]   | 0,89 [0,72; 1,10] | bd         |
| EQ-5D-5L VAS | 238 | 4,7 mies. [bd]   | 207 | 3,5 mies. [bd]   | 0,79 [0,65; 0,98] | <0,05      |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2024. Mediana okresu obserwacji 12,5 mies.

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do istotnego klinicznie pogorszenia definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia od wartości wyjściowej o  $\geq 0,08$  pkt oraz  $\geq 7$  pkt odpowiednio dla EQ-5D-5L UI oraz EQ-5D-5L VAS.

Tabela 44.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Domena       | SAC |                    | CTH |                                 | SAC vs CTH         |            |
|--------------|-----|--------------------|-----|---------------------------------|--------------------|------------|
|              | N   | LSM [95%CI]        | N   | LSM [95%CI]                     | LSMD [95% CI]      | Wartość p* |
| EQ-5D-5L UI  | 238 | 0,05 [0,02; 0,09]  | 207 | 0,03 [-0,00; 0,07] <sup>a</sup> | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd         |
| EQ-5D-5L VAS | 238 | 2,20 [-1,01; 5,41] | 207 | 0,39 [-3,04; 3,82]              | 1,81 [-0,87; 4,48] | bd         |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2024. Mediana okresu obserwacji 12,5 mies.

LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); LSMD – różnica średnich oszacowanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*)

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość -0,00 raportowana przez autorów publikacji.

Tabela 45.

Odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło pogorszenie do 3. lub 4. stopnia zgodnie z kwestionariuszem PRO-CTCAE<sup>a</sup> dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Punkt końcowy*                                                  | SAC          | CTH          | SAC vs CTH        |                    |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------|
|                                                                 | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95% CI]       | RD/NNH [95% CI]    |
| Nasilenie uczucia zmniejszonego apetytu (umiarkowane lub silne) | 40/223 (18%) | 30/215 (14%) | 1,29 [0,83; 1,99] | 0,04 [-0,03; 0,11] |

| Punkt końcowy*                                                                                                   | SAC           | CTH          | SAC vs CTH               |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                  | n/N (%)       | n/N (%)      | RR [95% CI]              | RD/NNH [95% CI]          |
| Wpływ zmniejszonego apetytu na możliwość wykonywania zwykłych lub codziennych czynności (częściowo lub znacznie) | 31/224 (14%)  | 26/218 (12%) | 1,16 [0,71; 1,89]        | 0,02 [-0,04; 0,08]       |
| Częstość występowania nudności (czasami lub często)                                                              | 27/229 (12%)  | 26/218 (12%) | 0,99 [0,60; 1,64]        | -0,001 [-0,06; 0,06]     |
| Nasilenie nudności (umiarkowane lub silne)                                                                       | 27/226 (12%)  | 15/219 (7%)  | 1,74 [0,95; 3,19]        | 0,05 [-0,003; 0,10]      |
| Częstość występowania wymiotów (czasami lub często)                                                              | 17/240 (7%)   | 9/225 (4%)   | 1,77 [0,81; 3,89]        | 0,03 [-0,01; 0,07]       |
| Nasilenie wymiotów (umiarkowane lub silne)                                                                       | 19/232 (8%)   | 9/221 (4%)   | 2,01 [0,93; 4,35]        | 0,04 [-0,003; 0,09]      |
| Nasilenie zaparć (umiarkowane lub silne)                                                                         | 39/229 (17%)  | 22/220 (10%) | <b>1,70 [1,04; 2,78]</b> | <b>NNH = 14 [7; 132]</b> |
| Częstość występowania biegunki (czasami lub często)                                                              | 83/231 (36%)  | 26/217 (12%) | <b>3,00 [2,01; 4,47]</b> | <b>NNH = 4 [3; 6]</b>    |
| Częstość występowania bólu brzucha (czasami lub często)                                                          | 45/215 (21%)  | 36/214 (17%) | 1,24 [0,84; 1,85]        | 0,04 [-0,03; 0,12]       |
| Nasilenie bólu brzucha (umiarkowane lub silne)                                                                   | 38/223 (17%)  | 17/216 (8%)  | <b>2,17 [1,26; 3,72]</b> | <b>NNH = 10 [6; 32]</b>  |
| Wpływ bólu brzucha na możliwość wykonywania zwykłych lub codziennych czynności (częściowo lub znacznie)          | 27/222 (12%)  | 20/221 (9%)  | 1,34 [0,78; 2,32]        | 0,03 [-0,03; 0,09]       |
| Nasilenie duszności (umiarkowane lub silne)                                                                      | 24/221 (11%)  | 27/211 (13%) | 0,85 [0,51; 1,42]        | -0,02 [-0,08; 0,04]      |
| Wpływ duszności na możliwość wykonywania zwykłych lub codziennych czynności (częściowo lub znacznie)             | 31/222 (14%)  | 25/210 (12%) | 1,17 [0,72; 1,92]        | 0,02 [-0,04; 0,08]       |
| Ilość wypadania włosów (częściowo lub znacznie)                                                                  | 171/225 (76%) | 55/219 (25%) | <b>3,03 [2,38; 3,85]</b> | <b>NNH = 1 [1; 2]</b>    |
| Nasilenie zmęczenia (umiarkowane lub silne)                                                                      | 66/207 (32%)  | 59/202 (29%) | 1,09 [0,81; 1,46]        | 0,03 [-0,06; 0,12]       |
| Wpływ zmęczenia na możliwość wykonywania zwykłych lub codziennych czynności (częściowo lub znacznie)             | 65/209 (31%)  | 50/200 (25%) | 1,24 [0,91; 1,70]        | 0,06 [-0,03; 0,15]       |

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2024. Mediana okresu obserwacji 12,5 mies. Wyniki odnoszą się do liczebności pacjentów branych pod uwagę w analizie bezpieczeństwa, z wyłączeniem pacjentów z wartością początkową 3. lub 4. zgodnie z kwestionariuszem PRO-CTCAE.

\* W nawiasach podano odpowiedzi zgodne z 3. lub 4. stopniem wg. kwestionariusza PRO-CTCAE [48].

a) Pogorszenie oznacza nasilenie ciężkości lub częstotliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub większy wpływ zdarzeń niepożądanych na możliwość wykonywania codziennych czynności.

Tabela 46.

Czas do istotnego klinicznie pogorszenia<sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – analiza bez cenzorowania zgonów pacjentów\*

| Domena                  | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH               |            |
|-------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|--------------------------|------------|
|                         | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI]               | Wartość p* |
| Globalny stan zdrowia   | 160 | 3,9 mies. [3,0; 5,5] | 155 | 3,3 mies. [2,2; 4,2] | 0,91 [0,70; 1,18]        | 0,500      |
| Funkcjonowanie fizyczne | 160 | 4,5 mies. [2,9; 7,5] | 157 | 3,4 mies. [2,7; 4,2] | <b>0,73 [0,56; 0,95]</b> | 0,020      |
| Zmęczenie               | 161 | 2,1 mies. [1,5; 3,2] | 155 | 1,8 mies. [1,5; 2,7] | 0,93 [0,72; 1,19]        | 0,500      |
| Ból                     | 160 | 5,3 mies. [3,3; 7,0] | 153 | 3,2 mies. [2,7; 4,8] | 0,81 [0,62; 1,05]        | 0,100      |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do istotnego klinicznie pogorszenia definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia od wartości wyjściowej o  $\geq 10$  punktów lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.

Tabela 47.

Czas do istotnego klinicznie pogorszenia<sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – analiza z cenzorowaniem zgonów pacjentów

| Domena                  | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH               |            |
|-------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|--------------------------|------------|
|                         | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI]               | Wartość p* |
| Globalny stan zdrowia   | 160 | 3,9 mies. [2,9; 5,1] | 155 | 2,8 mies. [2,1; 4,1] | 0,86 [0,64; 1,16]        | 0,300      |
| Funkcjonowanie fizyczne | 160 | 4,3 mies. [2,9; 9,9] | 157 | 2,8 mies. [2,1; 4,2] | <b>0,68 [0,50; 0,93]</b> | <0,001     |
| Zmęczenie               | 161 | 1,9 mies. [1,5; 3,0] | 155 | 1,7 mies. [1,5; 2,7] | 0,92 [0,69; 1,21]        | 0,500      |
| Ból                     | 160 | 5,3 mies. [3,3; 7,7] | 153 | 2,9 mies. [2,3; 4,1] | <b>0,69 [0,51; 0,94]</b> | 0,020      |

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do istotnego klinicznie pogorszenia definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia od wartości wyjściowej o  $\geq 10$  punktów lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.

Tabela 48.

Odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami na pytania zadawane w ramach oceny jakości życia kwestionariusze EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia

| Domena                                               | SAC                  | CTH                  | SAC vs CTH               |                           |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                                      | n/N (%)              | n/N (%)              | RR [95%CI]               | RD/NNT [95% CI]           |
| <b>Poruszanie się</b>                                |                      |                      |                          |                           |
| Brak problemów                                       | 122/161 (76%)        | 113/157 (72%)        | 1,05 [0,92; 1,20]        | 0,04 [-0,06; 0,13]        |
| Niewielkie problemy                                  | 32/161 (20%)         | 28/157 (18%)         | 1,11 [0,71; 1,76]        | 0,02 [-0,07; 0,11]        |
| Umiarkowane problemy                                 | 3/161 (2%)           | 11/157 (7%)          | <b>0,27 [0,08; 0,94]</b> | <b>NNT = 20 [11; 158]</b> |
| Poważne problemy                                     | 2/161 (1%)           | 3/157 (2%)           | 0,65 [0,11; 3,84]        | -0,01 [-0,03; 0,02]       |
| Brak możliwości wykonywania czynności                | 0/161 (0%)           | 0/157 (0%)           | x                        | x                         |
| <b>Samoobsługa</b>                                   |                      |                      |                          |                           |
| Brak problemów                                       | <b>145/161 (90%)</b> | <b>137/157 (87%)</b> | 1,03 [0,95; 1,12]        | 0,03 [-0,04; 0,10]        |
| Niewielkie problemy                                  | 10/161 (6%)          | 16/157 (10%)         | 0,61 [0,29; 1,30]        | -0,04 [-0,10; 0,02]       |
| Umiarkowane problemy                                 | 3/161 (2%)           | 3/157 (2%)           | 0,98 [0,20; 4,76]        | -0,0005 [-0,03; 0,03]     |
| Poważne problemy                                     | 2/161 (1%)           | 1/157 (<1%)          | 1,95 [0,18; 21,29]       | 0,01 [-0,02; 0,03]        |
| Brak możliwości wykonywania czynności                | 0/161 (0%)           | 0/157 (0%)           | x                        | x                         |
| <b>Zdolność do wykonywania codziennych czynności</b> |                      |                      |                          |                           |
| Brak problemów                                       | 117/161 (73%)        | <b>108/157 (69%)</b> | <b>1,06 [0,92; 1,22]</b> | 0,04 [-0,06; 0,14]        |
| Niewielkie problemy                                  | 37/161 (23%)         | 33/157 (21%)         | 1,09 [0,72; 1,66]        | 0,02 [-0,07; 0,11]        |
| Umiarkowane problemy                                 | 2/161 (1%)           | 13/157 (8%)          | <b>0,15 [0,03; 0,65]</b> | <b>NNT = 15 [9; 42]</b>   |
| Poważne problemy                                     | 2/161 (1%)           | 1/157 (<1%)          | 1,95 [0,18; 21,29]       | 0,01 [-0,02; 0,03]        |
| Brak możliwości wykonywania czynności                | 0/161 (0%)           | 0/157 (0%)           | x                        | x                         |
| <b>Odczuwanie bólu/dyskomfortu</b>                   |                      |                      |                          |                           |
| Brak problemów                                       | 68/161 (42%)         | 49/157 (31%)         | <b>1,35 [1,01; 1,82]</b> | <b>NNT = 10 [5; 200]</b>  |
| Niewielkie problemy                                  | 93/161 (58%)         | 74/157 (47%)         | 1,23 [0,99; 1,51]        | 0,11 [-0,003; 0,22]       |

| Domena                                | SAC          | CTH          | SAC vs CTH        |                      |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-------------------|----------------------|
|                                       | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95%CI]        | RD/NNT [95% CI]      |
| Umiarkowane problemy                  | 11/161 (7%)  | 25/157 (16%) | 0,43 [0,22; 0,84] | NNT= 11 [7; 47]      |
| Poważne problemy                      | 6/161 (4%)   | 6/157 (4%)   | 0,98 [0,32; 2,96] | -0,001 [-0,04; 0,04] |
| Brak możliwości wykonywania czynności | 0/161 (0%)   | 1/157 (<1%)  | 0,33 [0,01; 7,92] | -0,01 [-0,02; 0,01]  |
| Odczuwanie niepokoju/przygnębienia    |              |              |                   |                      |
| Brak problemów                        | 85/161 (53%) | 67/157 (43%) | 1,24 [0,98; 1,56] | 0,10 [-0,01; 0,21]   |
| Niewielkie problemy                   | 63/161 (39%) | 71/157 (45%) | 0,87 [0,67; 1,12] | -0,06 [-0,17; 0,05]  |
| Umiarkowane problemy                  | 10/161 (6%)  | 13/157 (8%)  | 0,75 [0,34; 1,66] | -0,02 [-0,08; 0,04]  |
| Poważne problemy                      | 2/161 (1%)   | 3/157 (2%)   | 0,65 [0,11; 3,84] | -0,01 [-0,03; 0,02]  |
| Brak możliwości wykonywania czynności | 0/161 (0%)   | 3/157 (2%)   | 0,14 [0,01; 2,68] | -0,02 [-0,04; 0,01]  |

a) Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,4 mies. Dane dotyczące odsetka pacjentów odczytane z wykresu dostępnego w publikacji Xu 2024a.

Tabela 49.

Odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami na pytania zadawane w ramach oceny jakości życia kwestionariusze EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – wyniki po zakończeniu leczenia<sup>a</sup>

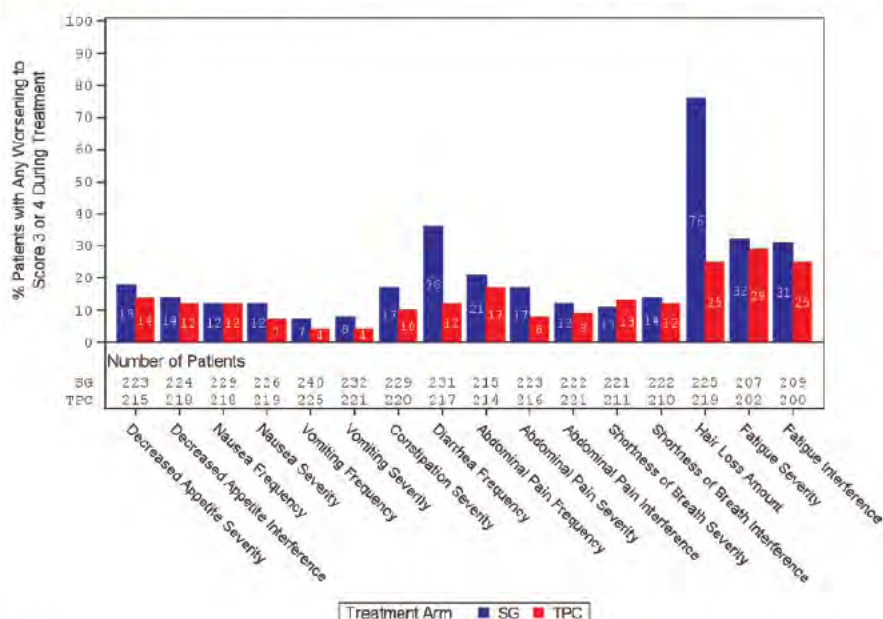
| Domena                                        | SAC          | CTH          | SAC vs CTH         |                      |
|-----------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------|----------------------|
|                                               | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95%CI]         | RD/NNT [95% CI]      |
| Poruszanie się                                |              |              |                    |                      |
| Brak problemów                                | 60/111 (54%) | 50/121 (41%) | 1,31 [0,996 1,72]  | 0,13 [-0,0003; 0,25] |
| Niewielkie problemy                           | 39/111 (35%) | 47/121 (39%) | 0,90 [0,65; 1,27]  | -0,04 [-0,16; 0,09]  |
| Umiarkowane problemy                          | 9/111 (8%)   | 8/121 (7%)   | 1,23 [0,49; 3,07]  | 0,01 [-0,05; 0,08]   |
| Poważne problemy                              | 3/111 (3%)   | 8/121 (7%)   | 0,41 [0,11; 1,50]  | -0,04 [-0,09; 0,01]  |
| Brak możliwości wykonywania czynności         | 0/111 (0%)   | 7/121 (6%)   | 0,07 [0,004; 1,26] | -0,06 [-0,10; -0,01] |
| Samoobsługa                                   |              |              |                    |                      |
| Brak problemów                                | 82/111 (74%) | 91/121 (75%) | 0,98 [0,84; 1,14]  | -0,01 [-0,13; 0,10]  |
| Niewielkie problemy                           | 21/111 (19%) | 14/121 (12%) | 1,64 [0,87; 3,06]  | 0,07 [-0,02; 0,17]   |
| Umiarkowane problemy                          | 4/111 (4%)   | 8/121 (7%)   | 0,55 [0,17; 1,76]  | -0,03 [-0,09; 0,03]  |
| Poważne problemy                              | 2/111 (2%)   | 1/121 (<1%)  | 2,18 [0,20; 23,71] | 0,01 [-0,02; 0,04]   |
| Brak możliwości wykonywania czynności         | 1/111 (1%)   | 5/121 (4%)   | 0,22 [0,03; 1,84]  | -0,03 [-0,07; 0,01]  |
| Zdolność do wykonywania codziennych czynności |              |              |                    |                      |
| Brak problemów                                | 54/111 (49%) | 56/121 (46%) | 1,05 [0,80; 1,38]  | 0,02 [-0,10; 0,15]   |
| Niewielkie problemy                           | 42/111 (38%) | 35/121 (29%) | 1,31 [0,91; 1,89]  | 0,09 [-0,03; 0,21]   |
| Umiarkowane problemy                          | 9/111 (8%)   | 18/121 (15%) | 0,55 [0,26; 1,16]  | -0,07 [-0,15; 0,01]  |
| Poważne problemy                              | 3/111 (3%)   | 7/121 (6%)   | 0,47 [0,12; 1,76]  | -0,03 [-0,08; 0,02]  |
| Brak możliwości wykonywania czynności         | 1/111 (1%)   | 6/121 (4%)   | 0,18 [0,02; 1,49]  | -0,04 [-0,08; 0,002] |

| Domena                                    | SAC          | CTH          | SAC vs CTH         |                     |
|-------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
|                                           | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95%CI]         | RD/NNT [95% CI]     |
| <b>Odczuwanie bólu/dyskomfortu</b>        |              |              |                    |                     |
| Brak problemów                            | 33/111 (30%) | 33/121 (27%) | 1,09 [0,72; 1,64]  | 0,02 [-0,09; 0,14]  |
| Niewielkie problemy                       | 53/111 (48%) | 51/121 (42%) | 1,13 [0,85; 1,51]  | 0,06 [-0,07; 0,18]  |
| Umiarkowane problemy                      | 19/111 (17%) | 24/121 (20%) | 0,86 [0,50; 1,49]  | -0,03 [-0,13; 0,07] |
| Poważne problemy                          | 4/111 (4%)   | 7/121 (6%)   | 0,62 [0,19; 2,07]  | -0,02 [-0,08; 0,03] |
| Brak możliwości wykonywania czynności     | 0/111 (0%)   | 6/121 (5%)   | 0,08 [0,005; 1,47] | NNT = 21 [11; 128]  |
| <b>Odczuwanie niepokoju/przygnębienia</b> |              |              |                    |                     |
| Brak problemów                            | 44/111 (40%) | 41/121 (34%) | 1,17 [0,83; 1,64]  | 0,06 [-0,07; 0,18]  |
| Niewielkie problemy                       | 50/111 (45%) | 56/121 (46%) | 0,97 [0,73; 1,29]  | -0,01 [-0,14; 0,12] |
| Umiarkowane problemy                      | 13/111 (12%) | 13/121 (11%) | 1,09 [0,53; 2,25]  | 0,01 [-0,07; 0,09]  |
| Poważne problemy                          | 3/111 (3%)   | 6/121 (5%)   | 0,55 [0,14; 2,13]  | -0,02 [-0,07; 0,03] |
| Brak możliwości wykonywania czynności     | 0/111 (0%)   | 5/121 (4%)   | 0,10 [0,01; 1,77]  | NNT = 25 [13; 402]  |

a) Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,4 mies. Dane dotyczące odsetka pacjentów odczytane z wykresu dostępnego w publikacji Xu 2024a.

#### Wykres 21.

Odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło pogorszenie do 3. lub 4. stopnia zgodnie z kwestionariuszem PRO-CTCAE<sup>a</sup> dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02)

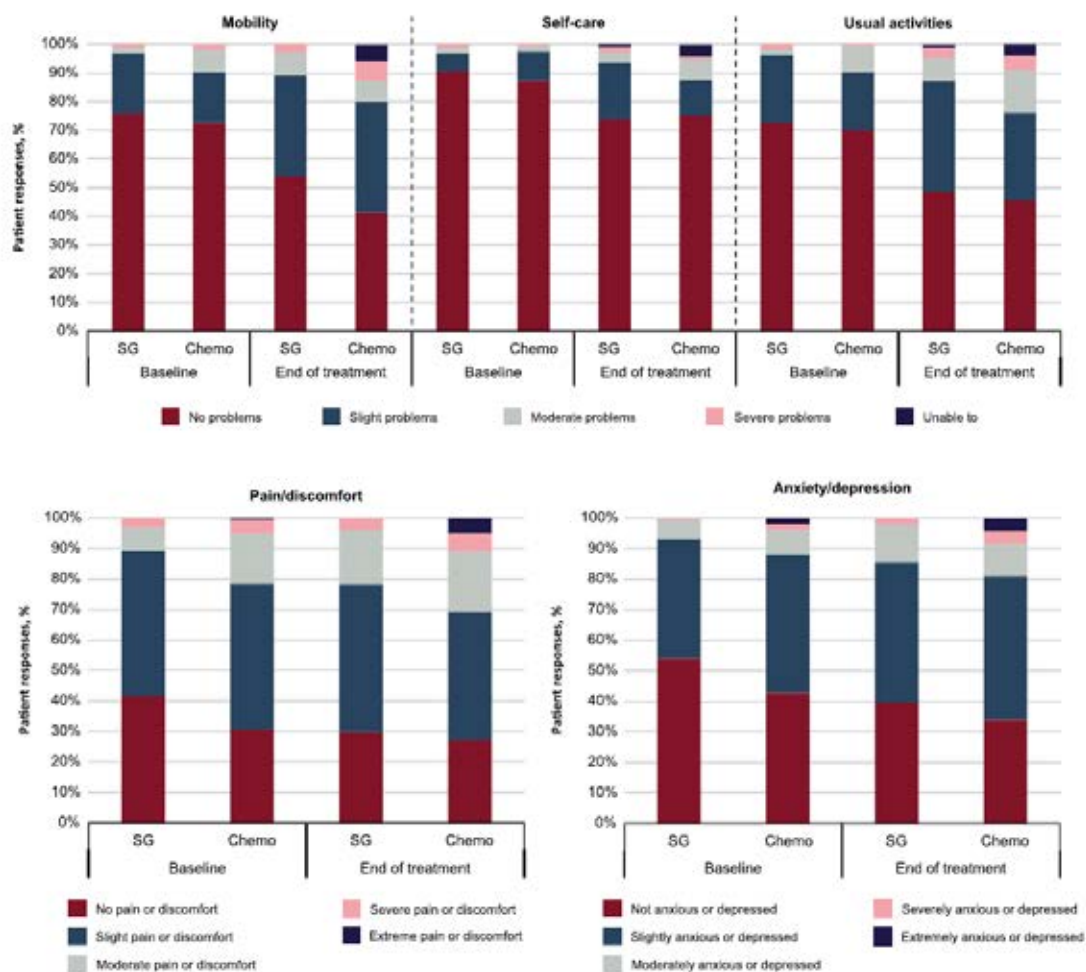


Źródło grafiki: Rugo 2024 [26]. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

a) Pogorszenie oznacza nasilenie ciężkości lub częstotliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub większy wpływ zdarzeń niepożądanych na możliwość wykonywania codziennych czynności.

## Wykres 22.

Odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami na pytania zadawane w ramach oceny jakości życia kwestionariusze EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002)



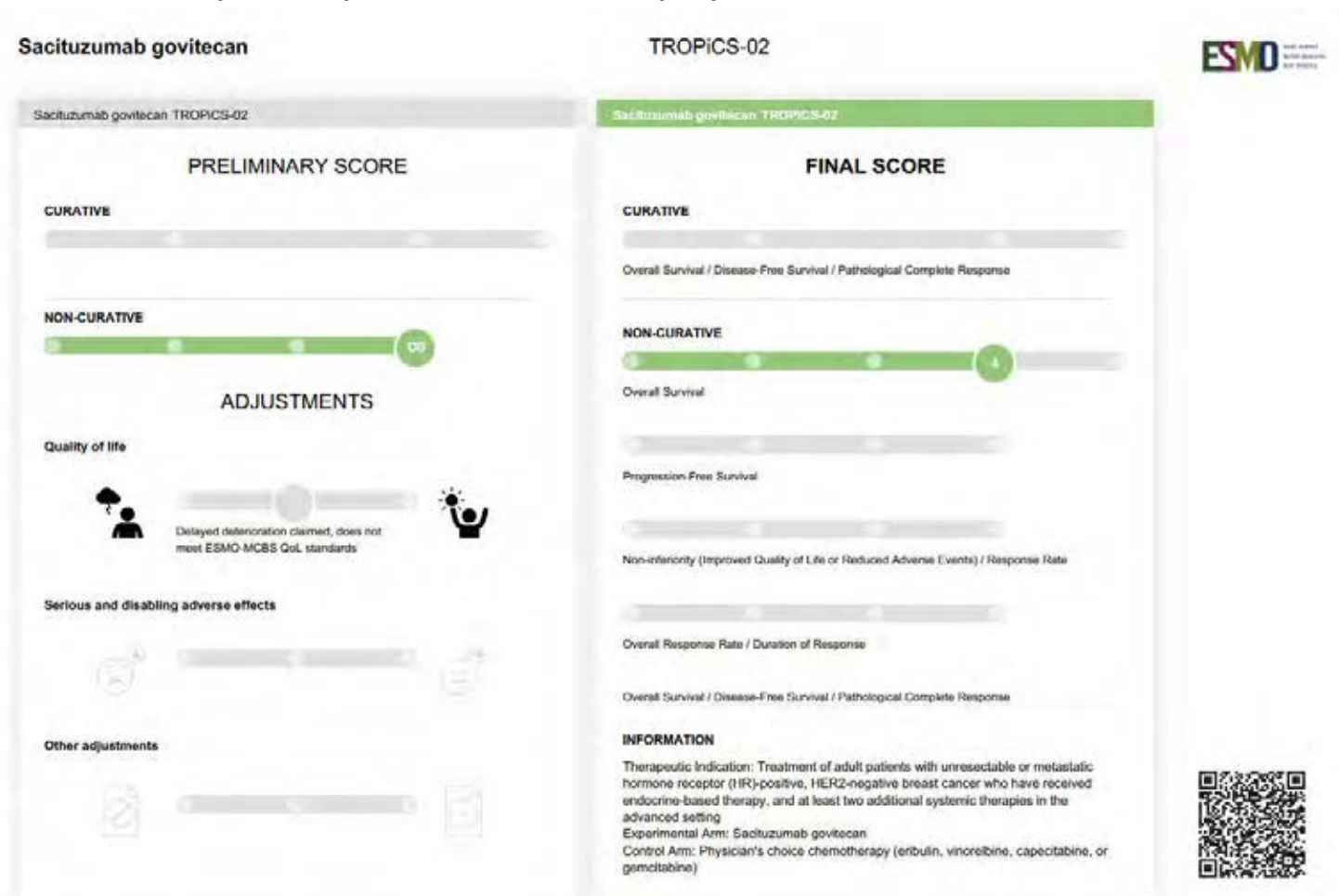
Źródło grafiki: Xu 2024a [36]. Mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.

## 5. Ocena korzyści klinicznej

Ocenę korzyści klinicznej przeprowadzono dla badania rejestracyjnego TROPICS-02, zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale, v. 1.1* (ESMO-MCBS) [49]. Do oceny zastosowano formularz nr 2a, przeznaczony do oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta, ale wydłużenie przeżycia i dla których pierwszorzędnym punktem końcowym jest OS. Zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, jednakże zgodnie z instrukcją wypełniania formularzy ESMO-MCBS jeżeli w badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę OS jako drugorzędnego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 5 punktów i świadczy o najwyższej korzyści klinicznej ocenianej interwencji [49]. W badaniu TROPICS-02 uzyskano wynik 4/5 punktów w skali ESMO-MCBS (Rysunek 4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną SAC i stanowi argument uzasadniający refundację tej terapii w populacji docelowej [50].

Rysunek 4.

Ocena korzyści klinicznej SAC w badaniu TROPICS-02 z wykorzystaniem formularza 2a ESMO-MCBS



Źródło grafiki: [50]

## 6. Efektywność rzeczywista terapii

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego Dawood 2024. W badaniu oceniano skuteczność SAC<sup>2</sup> u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2, którzy stosowali wcześniej terapię hormonalną oraz terapię z użyciem inhibitorów CDK 4/6. Dane dotyczące 249 pacjentów leczonych SAC pochodziły z międzynarodowej sieci TriNetX Research Network. Poza liczebnością pacjentów podano informację o medianie okresu od diagnozy przerzutowego raka piersi do rozpoczęcia leczenia SAC, która wynosiła 625 dni. Autorzy abstraktu nie przedstawili innych charakterystyk populacji, dlatego jego opis w niniejszej analizie jest bardzo ograniczony (Tabela 50).

W abstrakcie konferencyjnym zaprezentowano wyniki dotyczące odsetka pacjentów z 5-letnim przeżyciem całkowitym określone na podstawie metody Kaplana-Meiera. Odsetek ten wyniósł w przypadku pacjentów stosujących SAC 73% (Tabela 51), natomiast u chorych, u których na pewnym etapie choroby nie zastosowano SAC wyniósł 65% (HR = 0,44 [0,28; 0,69]).

Tabela 50.  
Charakterystyka badania Dawood 2024<sup>a</sup>

| Charakterystyka                                                                          | SAC                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria włączenia                                                                       | Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2 zdiagnozowani do stycznia 2004 roku do stycznia 2024 roku |
| Kryteria wykluczenia                                                                     | bd                                                                                                       |
| Liczebność grupy                                                                         | 249                                                                                                      |
| Wiek w latach, mediana (zakres)                                                          | bd                                                                                                       |
| Płeć żeńska (%)                                                                          | bd                                                                                                       |
| Czas od diagnozy przerzutowego raka piersi do rozpoczęcia leczenia SAC; mediana (zakres) | 625 dni (bd)                                                                                             |
| Raportowane punkty końcowe                                                               | Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem                                                                  |
| Sponsor                                                                                  | brak                                                                                                     |

W powyższej tabeli przedstawiono jedynie raportowane informacje. Wszystkie inne cechy populacji jak m.in. wiek, płeć, stan sprawności ECOG, uprzednie leczenie nie zostały przedstawione w publikacji Dawood 2024 (bd).

Tabela 51.  
Estymowane odsetki pacjentów z 5-letnim przeżyciem całkowitym (OS) – badanie Dawood 2024

| Punkt końcowy                              | Wśród leczonych SAC (%; [95%CI]) |
|--------------------------------------------|----------------------------------|
| Estymowany odsetek pacjentów z 5-letnim OS | 73% [bd]                         |

<sup>2</sup> W badaniu Dawood 2024 oceniano także skuteczność trastuzumabu derukstekanu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

## 7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne, dotyczące efektywności SAC w populacji uwzględniającej pacjentów z HR+ HER2-.

W przeglądzie systematycznym Qureshi 2024 wykazano istotną statystycznie przewagę SAC w porównaniu z CTH w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Co istotne, pomimo iż celem przeglądu systematycznego była ocena efektywności SAC w populacji pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-, do przeglądu systematycznego włączono także badania obejmujące populację pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, a przedstawione wnioski pochodzą z metaanalizy 2 randomizowanych badań klinicznych dla tych 2 wskazań (tj. badania TROPiCS-02 oraz badania ASCENT). W związku z powyższym **nie należy wnioskować na podstawie wyników odnalezionego przeglądu systematycznego**. Ocena efektywności SAC w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi jest już przedmiotem odrębnego wniosku o przedłużenie finansowania leku, refundowanego w Polsce w terapii potrójnie ujemnego raka piersi w ramach Funduszu Medycznego [51]. W przeglądzie systematycznym, mimo założeń, nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa SAC. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność przeglądu systematycznego Qureshi 2024 oceniono jako krytycznie niską

W drugim odnalezionym przeglądzie systematycznym Belloni 2024 [44] analizowano bezpieczeństwo, a konkretniej występowanie TRAE u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi leczonych koniugatami przeciwciał-lek (ADC; ang. *Antibody Drug Conjugate*). Osobno zaprezentowano wyniki dla pacjentów leczonych SAC, przy czym analizowano zarówno populację pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- jak i TNBC. Zgodnie z uzyskanymi skumulowanymi wynikami najczęściej występującymi TRAE u pacjentów leczonych SAC były zdarzenia hematologiczne (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość) i zdarzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, ból brzucha). Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność przeglądu systematycznego Belloni 2024 oceniono jako krytycznie niską.

Wyniki przeglądu systematycznego Dacoregio 2024, którego populację docelową stanowili pacjenci z rakiem piersi stosujący terapię SAC, w tym z rakiem piersi HR+ HER2- potwierdziły, że najczęściej występującymi TRAE w przypadku stosowania SAC są zdarzenia hematologiczne, a konkretnie neutropenia i niedokrwistość. Często raportowana jest również biegunka. Ponadto u pacjentów stosujących SAC obserwuje się znamienne statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu z CTH w zakresie ogólnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz niektórych objawów (duszności, bólu, zmęczenia). Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność przeglądu systematycznego Dacoregio 2024 oceniono jako umiarkowany (Tabela 52, Tabela 53).

Tabela 52.  
Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych

| Cel                                                                                                                                                                                                                 | Populacja docelowa                                                                                                                                                                                                           | Źródła informacji                                                | Metodyka badań włączonych do przeglądu                     | Oceniane interwencje                                | Liczba badań (liczba pacjentów)                                              | Punkty końcowe                                                       | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ocena AMSTAR II  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Qureshi 2024 [43]                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                  |                                                            |                                                     |                                                                              |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAC w terapii przerzutowego raka piersi HR+ HER2- u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną uprzednią terapię (przegląd systematyczny z metaanalizą)                      | Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali co najmniej jedną uprzednią terapię (zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu były to kobiety w wieku $\geq 18$ lat bez względu na status menopauzalny) | PubMed, Scopus, Cochrane Library (grudzień 2023 roku)            | Badania kliniczne I, II lub III fazy, badania obserwacyjne | SAC                                                 | 9 badań (4937 pacjentów)                                                     | PFS, OS, odp. na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii | <p>Z uwagi na włączenie do przeglądu badań w populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi nie należy wnioskować na podstawie wyników niniejszego przeglądu systematycznego.</p> <p>W przeglądzie udowodniono istotną statystycznie przewagę SAC w porównaniu z CTH w odniesieniu do wydłużenia PFS (HR [95% CI] = 0,53 [0,34; 0,83], <math>p = 0,005</math>) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (MD [95% CI] = 0,22 [0,03; 0,42], <math>p = 0,02</math>). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SAC i CTH w odniesieniu do OS oraz odpowiedzi na leczenie (ORR, CBR).<sup>a</sup></p> <p>W przeglądzie systematycznym, mimo założeń, nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa analizowanej terapii.</p> | Krytycznie niska |
| Belloni 2024 [44]                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                  |                                                            |                                                     |                                                                              |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| Ocena bezpieczeństwa obecnie zarejestrowanych leków z grupy koniugatów przeciwciał-lek (ADC; ang. Antibody Drug Conjugate), w tym SAC stosowanych w przerzutowym raku piersi (przegląd systematyczny z metaanalizą) | Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, w tym HR+ HER2-, TNBC                                                                                                                                                                 | PubMed, Embase, Scopus, CINAHL, and Cochrane (2013 do 2023 roku) | Badania RCT, quazi RCT, badania obserwacyjne               | SAC, trastuzumab derukstekan, trastuzumab emtanzyny | 23 badania kliniczne, w tym 10 badań RCT (odpowiednio 3266 i 1945 pacjentów) | Poszczególne TRAE                                                    | U pacjentów leczonych SAC najczęściej występującymi TRAE były zdarzenia hematologiczne (neutropenia, leukopenia i niedokrwistość, 49% [17; 82], a następnie zdarzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha; 37% [19; 55])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Krytycznie niska |

| Cel                                                             | Populacja docelowa                              | Źródła informacji                                                                                                           | Metodyka badań włączonych do przeglądu | Oceniane interwencje | Liczba badań (liczba pacjentów) | Punkty końcowe                                                                                                                            | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ocena AMSTAR II |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Dacoregio 2024 [46]                                             |                                                 |                                                                                                                             |                                        |                      |                                 |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |
| Ocena bezpieczeństwa SAC (przegląd systematyczny z metaanalizą) | Pacjenci z rakiem piersi, w tym HR+ HER2-, TNBC | PubMed, Embase, Cochrane Library, strony konferencji ESMO i ASCO (ostatnia aktualizacja przeprowadzona w czerwcu 2024 roku) | Badania kliniczne                      | SAC                  | 7 badań (1504 pacjentów)        | Poszczególne AE niezależnie od stopnia, TRAE $\geq 3$ . st. Przedstawiono także wyniki dotyczące jakości życia badań ASCENT i TROPICS-02) | <p>Najczęściej występującymi u pacjentów leczonych SAC AE raportowanymi niezależnie od stopnia nasilenia były neutropenia, nudności, biegunka i niedokrwistość. U 18% występowały ciężkie TRAE. W porównaniu z CTH u pacjentów leczonych SAC obserwowano znamienne statystycznie wyższe ryzyko neutropenii o dowolnym stopniu nasilenia (OR = 3,11 [1,62; 5,99]), biegunki (OR = 6,82 [3,99; 11,66] i niedokrwistości (OR = 2,26 [1,20; 4,27]).</p> <p>Zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia raportowano u odpowiednio 22% z grupy SAC i 4% pacjentów z grupy CTH. Wśród pacjentów stosujących SAC wystąpiło 19 (2%) zgonów. Większość z nich nie została uznana za związaną z leczeniem.</p> <p>W opisie przeglądu zwrócono także uwagę na wyniki analizy jakości życia pacjentów oceniane kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30, pochodzące z badania ASCENT i TROPICS-02. W badaniu ASCENT wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych SAC w porównaniu z CTH względem wartości początkowej w ogólnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego, zmęczenia oraz bólu. W badaniu TROPICS-02 obserwowano znamienne statystycznie przewagę SAC nad CTH względem poprawy funkcjonowania fizycznego i duszności. obserwowano z kolei istotne statystycznie pogorszenie jakości życia ocenianej w ten sam sposób w zakresie występowania biegunki</p> | Umiarkowana     |

a) Pomimo iż celem przeglądu systematycznego była ocena efektywności SAC w populacji pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-, do przeglądu systematycznego włączono także badania obejmujące populację pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, a przedstawione wnioski pochodzą z metaanalizy 2 randomizowanych badań klinicznych dla tych 2 wskazań (tj. badania TROPICS-02 oraz badania ASCENT). W związku z tym nie należy wnioskować na podstawie wyników niniejszego przeglądu systematycznego

**Tabela 53.**  
**Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne**

| Domena                                                                                                                                                                                                   | Qureshi 2024 [43] | Belloni 2024 [44] | Dacoregio 2024 [46] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?                                                                                                                       | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?             | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?                                                                                                                     | NIE               | TAK               | NIE                 |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?                                                                                                                     | CZĘŚCIOWO TAK     | TAK               | TAK                 |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?                                                                                                                               | TAK               | TAK               | TAK                 |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?                                                                                                                        | TAK               | TAK               | TAK                 |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?                                                                                                         | NIE               | NIE               | TAK                 |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?                                                                                                           | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?                                                     | TAK               | TAK               | TAK                 |
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?                                                                                | NIE               | NIE               | NIE                 |
| 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?                                                                   | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?                                         | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?                                                                               | NIE               | TAK               | TAK                 |
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?                  | NIE               | NIE               | TAK                 |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?                                                                                      | NIE               | TAK               | TAK                 |
| DOMENY KRYTYCZNE:                                                                                                                                                                                        | 5 x NIE           | 2 x NIE           | 0 x NIE             |
| DOMENY NIEKRYTYCZNE:                                                                                                                                                                                     | 7 x NIE           | 1 x NIE           | 2 x NIE             |
| JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:                                                                                                                                                                                        | Krytycznie niska  | Krytycznie niska  | Umiarkowana jakość  |

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

## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 8.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sacytuzumabu gowitekanu, docetakselu, doksorubicyny, doksorubicyny liposomalnej, fulwestrantu, gemcytabiny, kapecytabiny, karboplatyny, paklitakselu oraz winorelbiny opublikowanych na stronach:

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

#### SACYTUZUMAB GOWITEKAN

Na stronie EMA odnaleziono trzy dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment committee*). Dokument z czerwca 2023 roku dotyczy zmian w ChPL oraz ulotce produktu leczniczego w związku z rozszerzeniem wskazań do stosowania dla leku Trodely [52]. W dokumencie z marca 2023 roku odnaleziono zalecenie uzupełnienia ChPL i ulotki o informacje na temat zapalenia płuc jako często występującego zdarzenia niepożądanego [53]. Dokument z maja 2024 roku dotyczy propozycji usunięcia niektórych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w związku z przedłożeniem zaktualizowanego planu zarządzania ryzykiem oraz dodania wyników z badania IMMU-132-15 [54]. Na stronie EMA zawarto informację, że SAC jest objęty dodatkowym monitorowaniem pod względem bezpieczeństwa [55].

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikaty dotyczące zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia neutropenii, biegunki, nudności, wymiotów i reakcji związanych z infuzją, ponadto w ChPL uzupełniono informację na temat zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 [56]. Nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SAC na stronach URPL i MHRA.

#### DOCETAKSEL

Na stronie EMA odnaleziono cztery dokumenty PRAC dotyczące neutropenicznego zapalenia jelit, które wystąpiło u pacjentów otrzymujących docetaksel [57–60]. Dwa dokumenty z marca 2017 roku dotyczą odnotowania przypadków neutropenicznego zapalenia jelit oraz konieczności

przeprowadzenia szczegółowej analizy alertów dotyczących neutropenii związanej ze stosowaniem docetakselu [57, 58]. W dokumencie z czerwca 2017 roku stwierdzono, że podmioty odpowiedzialne za produkty lecznicze zawierające docetaksel powinny nadal monitorować przypadki neutropenicznego zapalenia jelit i ich częstotliwość w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem, natomiast w dokumencie z lipca 2017 roku PRAC stwierdził, że nie ma dowodów wskazujących na zmianę dotychczas znanego ryzyka wystąpienia neutropenicznego zapalenia jelit związanego ze stosowaniem docetakselu (ryzyko wystąpienia neutropenicznego zapalenia jelit u onkologicznych pacjentów leczonych docetakselem jest szacowane na 1/1000 przypadków) [59, 60]. Innymi sygnałami bezpieczeństwa, analizowanymi przez PRAC, były mikroangiopatie zakrzepowe oraz interakcje z inhibitorami CYP3A4 (sok grejfrutowy i dronedaron). PRAC zalecił uzupełnienie ChPL o informację na temat tych interakcji [61].

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat z października 2018 roku dotyczący zmian w ChPL w sekcjach dotyczących środków ostrożności oraz działań niepożądanych – możliwość wystąpienia neutropenicznego zapalenia jelit [62]. Zidentyfikowano również komunikat FDA z 2021 roku, który dotyczył oceny konieczności podjęcia działań regulacyjnych w związku ze zgłoszeniem dotyczącym rhabdomyolizy, która mogła być związana z leczeniem docetakselem [63]. Na stronie FDA odnaleziono także komunikaty dotyczące zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia zespołu rozpadu guza, zapalenia jelit, niewydolności wątroby, reakcji nadwrażliwości, reakcji skórnych, zaburzeń hematologicznych, działania teratogennego i embriotoksycznego oraz wtórnych nowotworów złośliwych [64–72]. Odnaleziono również komunikat FDA z 2014 roku, dotyczący możliwości wystąpienia u pacjentów uczucia odurzenia lub upojenia alkoholowego w związku z zawartością etanolu w produktach leczniczych zawierających docetaksel oraz możliwością wystąpienia interakcji leków (w tym nasennych i przeciwbólowych) z etanolem zawartym we wlewie docetakselu [73].

Na stronie MHRA odnaleziono dwa alerty dotyczące wycofania serii docetakselu do iniekcji z czerwca oraz października 2019 roku. Powodem wycofania serii leku była możliwość przekroczenia dopuszczalnego poziomu zanieczyszczenia 10-okso-docetakselem pod koniec okresu trwałości produktu leczniczego [74, 75]. Nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania docetakselu na stronie URPL.

## **DOKSORUBICYN**

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat z 2021 roku, który dotyczył oceny konieczności podjęcia działań regulacyjnych w związku ze zgłoszeniem dotyczącym ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc, które mogło być związane ze stosowaniem doksorubicyny [63]. Na stronie FDA zidentyfikowano również komunikaty z 2019 roku, dotyczące zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia kardiomiopatii, arytmii, wtórnych nowotworów złośliwych, wynaczynienia, martwicy tkanek, ciężkiej mielosupresji, zespołu rozpadu guza, działania teratogennego i embriotoksycznego, nasilenia działania radioterapii oraz wystąpienia nasilenia objawów po uprzednio

otrzymanej radioterapii. Ponadto w ChPL uzupełniono informację na temat stosowania doksorubicyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w związku ze zwiększonym ryzykiem toksyczności doksorubicyny u tej grupy pacjentów [76, 77]. Na stronach EMA, URPL i MHRA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny.

### **DOKSORUBICYNĄ LIPOSOMALNĄ**

Na stronie URPL zidentyfikowano komunikat z dnia 16 listopada 2012 roku, który dotyczył ponownego wprowadzenia do obrotu preparatu Caelyx®, po jego ograniczonej dostępności ze względu na trudności występujące w miejscu produkcji. W komunikacie tym widnieje informacja o wprowadzeniu systemu zamówień „CAELYX® Managed Access”, będącego doraźnym rozwiązaniem wobec ograniczonych zapasów produktu. Dostęp do preparatu zawierającego liposomalną doksorubicynę w pierwszej kolejności miał być zarezerwowany dla chorych stosujących już ten lek oraz dla pacjentów, dla których nie ma alternatywnych opcji leczenia [78].

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat z 2019 roku, dotyczący zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia kardiomiopatii, reakcji związanych z podaniem leku oraz działania teratogennego i embriotoksycznego [79]. Na stronach EMA oraz MHRA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej.

### **FULWESTRANT**

Według notatki bezpieczeństwa z marca 2016 roku, która została opublikowana na stronie URPL, fulwestrant może powodować interferencje w teście ARCHITECT Estradiol, powodując uzyskiwanie fałszywie zawyżonych wyników oznaczeń estradiolu. W najgorszym przypadku może to spowodować nieprawidłową ocenę stanu menopauzalnego, a co za tym idzie dobór nieodpowiedniego leczenia [80].

Na stronie FDA zidentyfikowano 3 komunikaty z 2016 roku, które dotyczyły możliwości wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku, oddziaływania leku z testami opartymi na przeciwciałach (co może prowadzić do fałszywie zawyżonych wyników oznaczeń estradiolu), a także działania teratogennego i embriotoksycznego [81]. Na stronie EMA i MHRA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania fulwestrantu.

### **GEMCYTABINA**

Na stronie EMA odnaleziono dokument PRAC zawierający zalecenie zaktualizowania ChPL, w celu uwzględnienia częstości zakrzepowej mikroangiopatii (bardzo rzadko), zakażenia (często), posocznicy (częstość nieznana) oraz zapalenia typu pseudocellulitis (częstość nieznana) [82]. W dokumencie z października 2023 roku odnaleziono zalecenia aktualizacji ChPL i dodanie ostrzeżenia o ciężkich skórnych reakcjach niepożądanych oraz dodanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej jako zdarzenia niepożądanego występującego z nieznana częstością [83].

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat z maja 2024, dotyczący zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i ostrej uogólnionej osutki krostkowej [84].

Z kolei na stronie MHRA odnaleziono alert opublikowany w lipcu 2024 roku, dotyczący wycofania niektórych partii leku ze względu na ujawnienie sporadycznych nieszczelności worków infuzyjnych [85]. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących gemcytabiny opublikowanych na stronie URPL.

## KAPECYTABINA

URPL i EMA opublikowały w 2020 roku komunikaty dotyczące podwyższonego ryzyka ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem fluoropirymidynami (5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur) u pacjentów z częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem dehydrogenazy dihydropirimidynowej. Dokumenty zawierają zalecenie, aby przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami przeprowadzić badania, które określą aktywność enzymu. W przypadku stwierdzenia całkowitego niedoboru dehydrogenazy dihydropirimidynowej leczenie fluoropirymidynami jest przeciwwskazane, natomiast u pacjentów z częściowym jej niedoborem należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej leku [86–88]. Ponadto na stronie EMA zidentyfikowano dokument PRAC dotyczący ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w wyniku stosowania kapecytabiny [89]. Innymi sygnałami bezpieczeństwa, analizowanymi przez PRAC w 2013 roku, były ostra niewydolność nerek oraz drgawki, jednak PRAC nie rekomendował uzupełnienia o nie ChPL [61].

Na stronie FDA odnaleziono komunikat dotyczący aktualizacji ChPL poprzez uzupełnienie informacji na temat zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, reakcje alergiczne i zdarzenia kardiologiczne [90].

Z kolei na stronie MHRA odnaleziono notatkę bezpieczeństwa z 2014 roku dotyczącą zwiększonego ryzyka występowania reakcji skórnych związanych z zastosowaniem kapecytabiny (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie skóry, a także wysypka, łysienie, rumień, świąd, suchość skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, przebarwienia) [91].

## KARBOPLATYNA

Na stronie EMA odnaleziono dokument z listopada 2016 roku, dotyczący stanowiska PRAC w sprawie wprowadzenia zmian w ChPL. Zmiany obejmowały konieczność dodania informacji na temat odnotowanych przypadków zespołu rozpadu guza, polekowej niedokrwistości hemolitycznej, choroby zarostowej żył oraz ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego, w przypadku których jest możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem karboplatyny lub nie można wykluczyć związku przyczynowego między występowaniem tych zdarzeń i stosowaniem tego leku [92]. Na

stronach URPL, FDA i MHRA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania karboplatyny.

## PAKLITAKSEL

Notatka z listopada 2015 roku, opublikowana na stronie URPL, dotyczyła wycofania z obrotu niektórych serii zestawów do podawania paklitakselu z powodu przeciekania w części z kolcem odpowietrzającym, które stanowiło ryzyko zanieczyszczenia roztworu i podrażnień w kontakcie preparatu ze skórą [93].

Na stronie EMA zidentyfikowano dwa dokumenty PRAC z 2020 roku, które dotyczyły zgłoszenia podejrzenia związku między stosowaniem paklitakselu i występowaniem u pacjentów postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. W dokumencie opublikowanym w grudniu 2020 roku stwierdzono, że nie ma potrzeby podejmowania działań regulacyjnych, ponieważ nie ustalono związku między leczeniem paklitaksem a występowaniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u pacjentów. Należy jednak nadal monitorować występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u pacjentów, którzy stosują preparaty zawierające paklitaksel [61, 94, 95]

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat dotyczący zmian w ChPL w zakresie środków ostrożności i możliwości wystąpienia ciężkiej mielosupresji, ciężkiej neuropatii, ciężkiej nadwrażliwości oraz działania teratogennego i embriotoksycznego. Ponadto w ChPL uzupełniono informację na temat stosowania paklitakselu u chorych z zaburzeniami czynności wątroby (w związku ze zwiększonym ryzykiem toksyczności paklitakselu u tej grupy pacjentów), a także u osób w wieku reprodukcyjnym i u pacjentów geriatrycznych [96].

Komunikat z grudnia 2019 roku, opublikowany na stronie MHRA, dotyczył wycofania niektórych partii leku ze względów bezpieczeństwa [97].

## WINORELBINA

W dokumencie ze stycznia 2023 roku przedstawiono stanowisko PRAC w sprawie uznania za co najmniej uzasadnioną możliwość związku przyczynowego między stosowaniem winorelbiny, a zatorowością płucną, zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii oraz przebarwieniem skóry (serpentinową hiperpigmentacją nadżylną) [98]. W dokumencie PRAC z marca 2023 roku odnaleziono zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki poprzez dodanie informacji o zatorowości płucnej, zespole tylnej odwracalnej encefalopatii oraz przebarwieniach skóry jako zdarzeniach niepożądanych o nieznanej częstości [53]. Na stronie EMA odnaleziono również dokument PRAC z 2017 roku, zawierający zalecenie przedstawienia zgłoszeń dotyczących interakcji winorelbiny z podawanym jednocześnie induktorem/inhibitorem CYP3A449 [99]. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących winorelbiny opublikowanych na stronach URPL, FDA i MHRA.

## 8.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO

### RAPORTY EUDRAVIGILANCE

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

Według danych EudraVigilance (stan na 27 sierpnia 2024 roku) od czasu wprowadzenia na rynek:

- sacytuzumabu gowitekanu (rok 2021) zgłoszono 2 301 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- docetakselu (rok 1995) zgłoszono 63 535 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- doksorubicyny (rok 1974) zgłoszono 44 311 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu (nie raportowano odrębnie rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej),
- fulwestrantu (rok 2004) zgłoszono 8 606 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- gemcytabiny (rok 1995) zgłoszono 35 335 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- kapecytabiny (rok 2001) zgłoszono 38 180 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- karboplatyny (rok 1986) zgłoszono 50 189 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- paklitakselu (rok 2008) zgłoszono 62 716 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- winorelbiny (rok 1999) zgłoszono 8801 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu (Tabela 54) [100].

**Tabela 54.**  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [100]

| Zdarzenia niepożądane               | SAC  | DOC    | DOX <sup>a</sup> | FUL  | GEM    | KAP    | KAR    | PAK    | WIN  |
|-------------------------------------|------|--------|------------------|------|--------|--------|--------|--------|------|
| Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych | 2301 | 63 535 | 44 311           | 8606 | 35 335 | 38 180 | 50 189 | 62 716 | 8801 |

a) W systemie nie raportowano odrębnych danych dla doksorubicyny liposomalnej.

## RAPORTY WHO

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

Od czasu rozpoczęcia zgłaszania zdarzeń dla:

- sacytuzumabu gowitekanu (rok 2020) zgłoszono 4 421 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- docetakselu (rok 1995) zgłoszono 163 044 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej,
- doksorubicyny (rok 1974) zgłoszono 108 317 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (nie raportowano odrębnie rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej),
- fulwestrantu (rok 2004) zgłoszono 13 562 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- gemcytabiny (rok 1994) zgłoszono 89 032 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego,
- kapecytabiny (rok 1999) zgłoszono 93 978 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- karboplatyny (rok 1986) zgłoszono 135 803 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego,
- paklitakselu (rok 2008) zgłoszono 192 418 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego,
- winorelbiny (rok 1990) zgłoszono 15 856 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu, a najczęściej raportowano zdarzenia związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego (Tabela 55) [101].

Tabela 55.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO [101]

| Zdarzenia niepożądane                                                | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |        |                  |      |        |        |        |        |      |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|------------------|------|--------|--------|--------|--------|------|
|                                                                      | SAC                                                | DOC    | DOX <sup>a</sup> | FUL  | GEM    | KAP    | KAR    | PAK    | WIN  |
| Data pierwszego zgłoszenia                                           | 2020                                               | 1995   | 1974             | 1999 | 1994   | 1999   | 1986   | 1992   | 1990 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | 1278                                               | 44 931 | 32 387           | 2119 | 38 685 | 14 823 | 47 480 | 53 321 | 6270 |
| Zaburzenia serca                                                     | 73                                                 | 4550   | 6865             | 400  | 2718   | 3722   | 5585   | 9028   | 691  |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne                           | 18                                                 | 165    | 472              | 85   | 98     | 206    | 295    | 278    | 31   |
| Zaburzenia słuchu i błędnika                                         | 17                                                 | 499    | 542              | 108  | 344    | 426    | 915    | 957    | 135  |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         | 10                                                 | 151    | 371              | 64   | 125    | 161    | 760    | 521    | 46   |
| Zaburzenia wzroku/oka                                                | 44                                                 | 2388   | 1179             | 390  | 656    | 1514   | 1664   | 2407   | 163  |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                                        | 1227                                               | 27 502 | 24 116           | 2716 | 14 899 | 28 943 | 27 396 | 33 399 | 2888 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                          | 2058                                               | 35 762 | 24 729           | 5785 | 17 668 | 27 501 | 26 168 | 42 814 | 4225 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | 100                                                | 1872   | 2144             | 492  | 2840   | 2 531  | 2638   | 4125   | 323  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | 44                                                 | 3606   | 2143             | 402  | 724    | 614    | 6654   | 10 131 | 161  |
| Infekcje i infestacje                                                | 450                                                | 8364   | 12 613           | 1169 | 5804   | 5952   | 8566   | 9690   | 1274 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne                            | 801                                                | 4851   | 7412             | 1503 | 3120   | 5705   | 6334   | 7448   | 570  |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych                         | 359                                                | 18 316 | 10 656           | 2520 | 12 835 | 9697   | 18 379 | 25 512 | 1929 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 223                                                | 6518   | 6334             | 967  | 4742   | 6702   | 7333   | 7990   | 771  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | 104                                                | 12 179 | 5452             | 2080 | 2486   | 4726   | 5221   | 15 941 | 767  |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 234                                                | 3232   | 7605             | 2881 | 4635   | 5369   | 5728   | 6104   | 769  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | 271                                                | 11 693 | 10 579           | 2152 | 5817   | 11 119 | 13 360 | 24 650 | 1328 |
| Ciąża, poród i warunki okołoporodowe                                 | x                                                  | 72     | 735              | 9    | 23     | 50     | 111    | 279    | 24   |
| Problemy z produktem                                                 | 21                                                 | 204    | 116              | 179  | 105    | 257    | 129    | 327    | 19   |
| Zaburzenia psychiczne                                                | 73                                                 | 14 887 | 2058             | 785  | 1148   | 2121   | 2311   | 3354   | 263  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | 72                                                 | 1829   | 2779             | 434  | 2805   | 2168   | 3573   | 3204   | 387  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                               | 17                                                 | 736    | 1022             | 228  | 234    | 490    | 422    | 727    | 49   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       | 281                                                | 17 049 | 9854             | 1854 | 7820   | 5425   | 15 665 | 27 460 | 1597 |
| Zburzenia skóry i tkanki podskórnej                                  | 463                                                | 46 348 | 14 310           | 1963 | 6851   | 18 778 | 22 236 | 25 688 | 1239 |
| Okoliczności społeczne                                               | 7                                                  | 3654   | 141              | 78   | 93     | 204    | 151    | 209    | 12   |

| Zdarzenia niepożądane             | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |        |                  |     |      |      |        |        |     |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|--------|------------------|-----|------|------|--------|--------|-----|
|                                   | SAC                                                | DOC    | DOX <sup>a</sup> | FUL | GEM  | KAP  | KAR    | PAK    | WIN |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 75                                                 | 258    | 519              | 88  | 356  | 3272 | 611    | 698    | 41  |
| Zaburzenia naczyniowe             | 96                                                 | 11 876 | 5405             | 930 | 3979 | 3504 | 10 586 | 19 578 | 831 |

a) Nie raportowano odrębnych rekordów dla doksorubicyny liposomalnej.

### 8.3. Dane z bazy FAERS

Poniżej zaprezentowano dane z bazy raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS; ang. *FDA Adverse Events System*) dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z oczami, które występowały u pacjentów leczonych SAC leczonych zarówno we wskazaniu HR+ HER2- jak i TNBC. Dane były zbierane od momentu pierwszego zaraportowania (brak podanej dokładnej daty) do trzeciego kwartału 2023 roku [102].

Spośród wszystkich 2491 raportowanych u pacjentów stosujących SAC zdarzeń niepożądanych, zdarzenia związane z oczami stanowiły 0,72% (Tabela 56).

Tabela 56.

Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane dotyczące oczu raportowane u pacjentów stosujących SAC (dane zbierane w bazie FAERS do III kwartału 2023 roku)

| Rodzaj zdarzenia niepożądanego       | Liczba zdarzeń |
|--------------------------------------|----------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem         | 2491           |
| Zdarzenia niepożądane dotyczące oczu | 18             |

### 8.4. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych zawierających SAC, DOC, DOX, DOX L, FUL, GEM, KAP, KAR, PAK oraz WIN. W przypadku SAC najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia hematologiczne (neutropenia), nudności oraz zdarzenia związane z przewodem pokarmowym (biegunka). Dolegliwości ze strony układu pokarmowego takie jak biegunka są także najczęstszym rodzajem zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAP. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku DOX L i GEM są nudności oraz wymioty. Stosowaniu GEM bardzo często towarzyszy również zwiększona aktywność aminotransferaz. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem DOX L, należy także leukopenia i łysienie. Odczyny w miejscu podania leku są najczęściej opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem FUL. Zakażenie oraz zdarzenia hematologiczne, takie jak: leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, były najczęściej opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem DOX. Według danych z ChPL u pacjentów stosujących

DOC, KAR, PAK oraz WIN najczęściej dochodzi do różnego rodzaju zdarzeń hematologicznych (neutropenii, niedokrwistości, Tabela 57).

**Tabela 57.**  
**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa SAC, DOC, DOX, DOX L, FUL, GEM, KAP, KAR, PAK oraz WIN**

| Substancja   | Najczęstsze zdarzenia niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SAC</b>   | Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych SAC to: neutropenia (67,6%), nudności (62,6%), biegunka (62,5%), zmęczenie (61,5%), łysienie (45,6%), niedokrwistość (40,7%), zaparcia (36,2%), wymioty (33,6%), zmniejszony apetyt (25,7%), duszność (22,1%) oraz ból brzucha (20,2%) [103]                                                                                                                                                                                                            |
| <b>DOC</b>   | Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofili około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii [ $< 500$ komórek/mm <sup>3</sup> ] wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie [104]                                                                                                                                                       |
| <b>DOX</b>   | Bardzo często zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych związanych z leczeniem dokсорubicyną: zakażenie, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zmniejszony apetyt, kardiotoxyczność, zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, łysienie, gorączka, astenia, dreszcze, zmniejszona frakcja wyrzutowa, nieprawidłowy elektrokardiogram, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała <sup>a</sup> [105] |
| <b>DOX L</b> | W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności/wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%) [106]                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>FUL</b>   | Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych fulwestrantu należą: odczyny w miejscu podania leku, astenia, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) [107]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>GEM</b>   | Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz u około 50% pacjentów; duszność u około 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów związane są ze świądem [108]                                                              |
| <b>KAP</b>   | Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość [109]                                                |
| <b>KAR</b>   | Najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem nanocząsteczek zbudowanych z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit [110]                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>PAK</b>   | Najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit [111]                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>WIN</b>   | Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymiotów, zapalenia jamy ustnej i zaparc), przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych, łysienie, miejscowe zapalenia żył [112]                                                                                                                                                                      |

a) Zgłaszano u pacjentek z wczesnym rakiem piersi otrzymujących terapię uzupełniającą zawierającą dokсорubicynę (badanie NSABP B-15).

## 9. Wnioski

**Sacytuzumab gowitekan (SAC) to skuteczna opcja leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2- będących po uprzednim niepowodzeniu leczenia systemowego.** Na podstawie wyników metaanalizy dwóch dużych randomizowanych badań klinicznych III fazy TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wykazano, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite pacjentów. Terapia SAC w porównaniu z CTH wiąże się także z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, która utrzymuje się dłużej niż w przypadku CTH.

Pomimo dłuższej ekspozycji na leczenie SAC niż na CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do zaprzestania terapii lub redukcji dawek leku. W grupie SAC w porównaniu z CTH istotnie statystycznie wyższe było z kolei ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia i ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia: neutropenii, niedokrwistości, biegunki oraz zmęczenia. Tym niemniej wszystkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych SAC były przewidywalne i łatwe do kontrolowania poprzez stosowanie modyfikacji dawek leku lub odpowiednie kointerwencje.

Na podstawie wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS wykazano przewagę SAC nad CTH odnośnie do utrzymania jakości życia chorych. Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie opóźnieniem czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, objawów zmęczenia, bólu i duszności. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez pacjentów przy użyciu skali VAS zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D-5L był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych SAC w porównaniu z CTH. W grupie leczonej SAC w porównaniu z CTH odnotowano jedynie istotne statystycznie pogorszenie jakości życia w zakresie występowania objawów żołądkowych (biegunki, nudności i wymiotów) ocenianych przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, co jest zgodne z profilem bezpieczeństwa SAC.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne SAC wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – SAC uzyskał 4/5 punktów, co świadczy o wysokim potencjalnie terapeutycznym SAC.

## 10. Ograniczenia

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

1. Analiza kliniczna opiera się na metaanalizie badań randomizowanych TROPiCS-02 oraz EVER-132-002, w których pacjenci oraz badacze nie byli zaślepieni. Niemniej jednak ocena pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji, była przeprowadzona przez niezależną zaślepioną komisję, nie zaangażowaną w proces randomizacji i alokacji pacjentów do poszczególnych grup.
2. Część pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej nie otrzymała zaplanowanego leczenia (8% oraz 1% odpowiednio w badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-002). W większości przypadków przyczyną nieotrzymania leczenia było wycofanie zgody przez pacjenta.
3. Komparatorem dla SAC w analizie klinicznej jest chemioterapia stanowiąca standard w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów w analizowanej populacji. W badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 chemioterapia stosowana w grupie kontrolnej obejmowała monoterapię jednym z czterech leków chemioterapeutycznych, w tym erybuliną nie podlegającą refundacji w Polsce. Warto jednak zaznaczyć, że we wstępnej analizie klinicznej uwzględnionej w dokumencie APD [3] wykazano, że erybulina jest lekiem o skuteczności co najmniej nie gorszej od pozostałych leków chemioterapeutycznych stosowanych w terapii raka piersi. Skuteczność komparatora w badaniu odpowiada zatem skuteczności terapii stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej w omawianej populacji w Polsce, a przyjęte podejście do wyboru komparatora ma charakter konserwatywny. Co istotne, w opracowaniu analitycznym AOTMiT dla SAC we wskazaniu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie zaznaczono, że zastosowanie dokładnie tych samych co w badaniu TROPiCS-02 leków chemioterapeutycznych w ramach grupy kontrolnej jest zasadne, ponieważ są one wymieniane przez wytyczne postępowania klinicznego jako preferowane schematy leczenia [113]. Podobnie w omawianej populacji, wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania u pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-jednolekowych schematów CTH, nie preferując konkretnych leków chemioterapeutycznych, ale przedstawiając szereg możliwych do stosowania cytostatyków, w tym m.in. tych ujętych w grupie kontrolnej badania TROPiCS-02. Zgodnie z opiniami ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej największe (co najmniej 5%) zastępowanie terapii przez SAC będą miały leki: kapecytabina, karboplatyna, winorelbina oraz gemcytabina. Trzy spośród wymienianych leków (kapecytabina, winorelbina oraz gemcytabina,) [47].

4. W badaniu TROPiCS-02 wszyscy pacjenci byli leczeni uprzednio lekami z grupy inhibitorów CDK 4/6, zgodnie z wymogiem określonym w kryteriach włączenia do badania. W populacji docelowej analizy klinicznej, zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, nie ma wymogu wcześniejszego stosowania inhibitorów CDK 4/6, natomiast należy mieć na uwadze fakt, że leki z tej grupy są w Polsce refundowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia raka piersi od długiego czasu (palbocyklib oraz rybocyklib od września 2019 roku, natomiast abemacyklib od września 2020 roku) i są standardem postępowania w tych liniach leczenia zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej (ESMO, NCCN), a zatem są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce we wcześniejszych liniach leczenia.
5. W badaniu TROPiCS-02 i EVER 132-002 wszyscy pacjenci byli leczeni uprzednio taksanami, zgodnie z wymogiem określonym w kryteriach włączenia do obu badań. W populacji docelowej analizy klinicznej, zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, nie ma wymogu wcześniejszego stosowania taksanów, natomiast należy mieć na uwadze fakt, że leki z tej grupy są w Polsce refundowane zarówno na wcześniejszych etapach leczenia tj. w leczeniu okołoperacyjnym ((neo)-adiuwantowym) choroby niezaawansowanej oraz w chorobie zaawansowanej. Taksany są standardem postępowania zarówno w leczeniu choroby niezaawansowanej jak i rozsiaanej, zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej (ESMO<sup>3</sup>, NIO 2024<sup>4</sup>), a zatem są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce już we wcześniejszych liniach leczenia. Potwierdza to wynik badania ankietowego, zgodnie z [REDACTED]
- [REDACTED] Co więcej, inne badania kliniczne przeprowadzane na populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi uprzednio leczonych systemowo dla terapii aktualnie objętych refundacją w Polsce – sacytuzumabu gowitekanu (ASCENT), talazoparybu (EMBRACA) i olaparybu (OlympiAD) – również uwzględniały wymóg przebycia wcześniejszego leczenia taksanami<sup>5</sup>, jednocześnie nie uwzględniono tego wymogu w kryteriach kwalifikacji programu lekowego B.9.FM (sacytuzumab) lub wymóg był mniej restrykcyjny i obejmował chemioterapię z zastosowaniem taksoиду lub antracyklin, a fakt przebycia wcześniejszej terapii taksanami nie został wskazany jako ograniczenie ww. badań w AWA publikowanych w ramach procesów

<sup>3</sup> Zalecenia ESMO dla wczesnego raka piersi <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2905104-9> („For women with HR-positive, HER2-negative breast cancer warranting ChT, anthracycline, taxane and alkylator-based ChT regimens are standard but non-anthracycline-based regimens may be appropriate for stage I and II cancers with limited nodal involvement.”)

Zalecenia ESMO dla zaawansowanego raka piersi [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf) („Taxanes and anthracyclines should be considered, especially in patients who have not received these agents in an earlier setting or in patients with a DFI of 12 months after use of these therapies”)

<sup>4</sup> Zalecenia NCCN dostosowane do warunków polskich, NIO 2024 <https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/Wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-w-raku-piersi-adaptacja-NCCN-podsumowanie-1.pdf> („Zaleca się sekwencyjne stosowanie schematów CHT opartych na antracyklinach i taksoidach”)

<sup>5</sup> AWA dla sacytuzumabu gowitekanu obejmująca charakterystykę badania ASCENT [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/132/AWA/132\\_WS.423.2.2024\\_Trodelyv\\_AWA\\_BIP\\_REO\\_PTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/132/AWA/132_WS.423.2.2024_Trodelyv_AWA_BIP_REO_PTR.pdf)

AWA dla olaparybu obejmująca charakterystykę badań EMBRACA i OlympiAD [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/027/AWA/27%20AWA%20OT.423.1.11.2023%20Lynparza%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/027/AWA/27%20AWA%20OT.423.1.11.2023%20Lynparza%20BIP_REOPTR.pdf)

AWA dla talazoparybu [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4231.47.2021\\_Talzenna\\_21.12.23\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf)

refundacyjnych. Wcześniej stosowane leczenie w badaniach TROPiCS-02 i EVER 132-002 odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną stosowaną w przypadku raka piersi HR+ HER-.

## 11. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu (SAC, produkt leczniczy Trodely®) stosowanego w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+ HER2-), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna opierała się na danych pochodzących z dwóch randomizowanych badań klinicznych TROPiCS-02 oraz EVER-132-002, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo SAC ze standardową chemioterapią (CTH). Badanie TROPiCS-02 stanowiło podstawę rejestracji SAC we wnioskowanej populacji przez EMA w lipcu 2023 roku. Populację w badaniach stanowili pacjenci leczeni wcześniej chemioterapią. Mediana wcześniejszych linii chemioterapii w leczeniu raka przerzutowego wynosiła 3 i 2 odpowiednio dla badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-002. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej hormonoterapię, a ponadto wszyscy pacjenci w badaniu TROPiCS-02 i połowa populacji z badania EVER-132-002 otrzymywała wcześniej leczenie z użyciem inhibitorów CDK 4/6. Wcześniej stosowane leczenie odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną stosowaną w przypadku raka piersi HR+ HER-.

W badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 stosowanymi w grupie kontrolnej lekami chemioterapeutycznymi były gemcytabina, winorelbina, kapecytabina i erybulina. Ostatni z wymienionych leków tj. erybulina nie jest objęta refundacją w Polsce, ale jej skuteczność jest co najmniej nie gorsza w porównaniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi stosowanymi w raku piersi, co wykazano we wstępnej analizie klinicznej zawartej w dokumencie APD [3]. Tym samym można wnioskować, że stosowanie erybuliny w ramieniu kontrolnym badania TROPiCS-02 stanowi podejście konserwatywne i nie powoduje że efekty zdrowotne przypisane do komparatora są wyższe niż terapii stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, a zatem różnica uzyskana w ramach porównania może być nawet niższa niż ta obserwowana w praktyce klinicznej.

W opracowaniu analitycznym AOTMiT dla SAC w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi zaznaczono, że zastosowanie wyżej wymienionych leków chemioterapeutycznych w ramach grupy kontrolnej jest zasadne, ponieważ są one wymieniane przez wytyczne postępowania klinicznego jako preferowane schematy leczenia [113]. Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- wskazują na zasadność sekwencyjnego stosowania jednolekowych schematów CTH, nie wyróżniając konkretnych leków i pozostawiając decyzję o ich wyborze w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta. Zgodnie z wytycznymi, z uwagi na potencjalnie mniejszą toksyczność, preferowane jest zastosowanie jednolekowej CTH w porównaniu ze schematami wielolekowymi [114–116]. Wyniki retrospektywnego badania kohortowego Feinberg 2020 obejmującego ponad 12 tys. pacjentów z rakiem piersi leczonych w ramach rzeczywistej praktyki

klinicznej potwierdzają stanowisko przedstawione w wytycznych postępowania klinicznego, wskazując na wyższą skuteczność jednolekowej CTH w porównaniu z wielolekowymi schematami [117].

Warto zaznaczyć także, że EMA w raporcie oceniającym lek Trodelvy® w ramach wniosku dotyczącego rejestracji SAC w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie, uznała standardową chemioterapię reprezentowaną przez 4 leki stosowane w ramach badania TROPiCS-02 jako wybór zasadny [35].

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej do najczęściej aktualnie stosowanych terapii w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi należy głównie [REDACTED] Leki te, zgodnie z opiniami ekspertów będą miały największe, co najmniej 5-procentowe zastępowanie przez SAC w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Co zatem istotne, większość z aktualnie stosowanych terapii, tj. kapecytabina, winorelbina i gemcytabina, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] [47].

W ramionach kontrolnych obu analizowanych badań klinicznych nie uwzględniono taksanów ani antracyklin, ale warto podkreślić, że jednym z kryteriów włączenia do obu badań było wcześniejsze stosowanie taksanów w którejkolwiek z linii, a większość uczestników badania TROPiCS-02 było leczonych antracyklinami we wcześniejszych liniach leczenia raka piersi (około 80% leczonych uprzednio doksorubicyną i/lub epirubicyną).

Wyniki metaanalizy badań klinicznych TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wskazują, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Terapia SAC w porównaniu z CTH wiązała się z istotną statystycznie, 34-procentową redukcją ryzyka zgonu oraz 38-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (kumulacja/metaanaliza pacjentów z badań). Leczenie SAC w porównaniu z CTH powoduje także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, która utrzymuje się dłużej niż po zastosowaniu CTH. Co więcej, w grupie SAC w porównaniu z CTH odsetek pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną był również istotnie statystycznie wyższy.

(Aneks F).

Na podstawie analiz warstwowych pochodzących z badania TROPiCS-02 zaobserwowano zróżnicowane wyniki skuteczności w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rodzaj zastosowanej chemioterapii (Aneks D.3.), przy czym należy je interpretować z dużą ostrożnością, gdyż w zakresie rodzaju chemioterapeutyku nie było stratyfikacji, a wybór konkretnego leku dokonywany był wg decyzji badacza, a nie w sposób losowy, stąd nie można wykluczyć, że istniały wyjściowo różnice pomiędzy pacjentami otrzymującymi poszczególne preparaty. Ponadto istniały istotne różnice w liczebności podgrup tj. od 22 w podgrupie KAP do 130 w podgrupie ERB. Podobne stanowisko przyjmuje także EMA w raporcie oceniającym lek Trodely® w ramach wniosku dotyczącego rejestracji SAC w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie [35]. Na zróżnicowane wyniki dotyczące skuteczności SAC w podgrupach mogła również wpłynąć różnorodność wcześniej stosowanych terapii. Pacjenci włączeni do badania byli uprzednio leczeni kilkoma liniami różnorodnej terapii, obejmującej zarówno leczenie hormonalne, terapię z użyciem inhibitorów CDK 4/6, jak i chemioterapię. Dodatkowo ponad 60% pacjentów włączonych do badania było w poprzednich liniach leczonych terapiami celowanymi. Na zróżnicowane wyniki dotyczące skuteczności SAC w podgrupach wpływ mógł mieć także różny czas trwania poprzednich terapii. Przykładowo u blisko 40% pacjentów terapia z użyciem inhibitorów CDK 4/6 trwała powyżej 12 mies., podczas gdy pozostali chorzy krócej byli poddani tego typu terapii [118].

Aktualnie wytyczne praktyki klinicznej w raku piersi nie podają klasyfikacji wyodrębniającej pacjentów HER2-*low*, czyli tych z niską ekspresją HER2, a dokładniej ekspresją HER2 z wynikiem 1+ lub 2+ potwierdzonym metodą IHC przy jednoczesnym negatywnym wyniku dotyczącym ekspresji HER2 w badaniu metodą ISH. Pomimo obecności leku zarejestrowanego konkretnie we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (trastuzumab derukstekan), obecnie nie jest on w Polsce finansowany, a chorzy z rakiem piersi HER2-*low* są leczeni tak samo jak pacjenci z rakiem piersi HER2- [119, 120]. W analizie klinicznej na podstawie wyników badania TROPiCS-02 wykazano ponadto, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi HER2-*low* wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu, jak i redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby, a także istotnym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w tej podgrupie chorych. Pomędzy subpopulacjami chorych z rakiem piersi HER2-*low* oraz tych z wynikiem IHC0 nie stwierdzono interakcji odnośnie do wyników przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Można zatem wnioskować, że przewaga SAC nad CTH w skuteczności leczenia dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od poziomu ekspresji HER2 (Aneks D.4.).

Profil bezpieczeństwa SAC jest akceptowalny i dobrze poznany z uwagi na wcześniejsze badanie leku w innym, refundowanym w Polsce wskazaniu, tj. terapii potrójnie ujemnego raka piersi (badanie ASCENT). Obserwowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowanego leczenia są zgodne z przewidywanymi. Stosowanie SAC w ramach badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 wiązało się z niską częstością zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 7% oraz 4% chorych). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem SAC

należały neutropenia oraz biegunka, a więc zdarzenia niespecyficzne, łatwe do zapobiegania i leczenia przy użyciu terapii wspomagających, ujęte w ChPL Trodely w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku. Większość pacjentów włączonych do badań (95% oraz 89% odpowiednio w badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-002) miała przerzuty do narządów trzewnych i otrzymała uprzednio wiele linii chemioterapii, co może świadczyć o zaawansowanym stadium choroby i jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia neutropenii [4, 20].

Bardzo dobra skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa SAC znajduje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów. Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie opóźnieniem czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, objawów zmęczenia, bólu i duszności. W grupie leczonej SAC w porównaniu z CTH odnotowano natomiast istotne statystycznie pogorszenie jakości życia w zakresie występowania zdarzeń żołądkowych jak biegunka, nudności i wymioty, zaparcia i bóle brzucha, a także w zakresie ilości wypadania włosów. Obserwacje te są zgodne z profilem bezpieczeństwa analizowanego leku i dotyczą jedynie obniżenia jakości życia w obszarach dot. zdarzeń niepożądanych znanych jako towarzyszące stosowaniu SAC (tj. objawy żołądkowo-jelitowe, łysienie).

Podsumowując, terapia sacytuzumabem gowitekanu w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, uprzednio leczonych standardowymi terapiami charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zgodnym z wcześniejszymi doniesieniami, co przekłada się na opóźnienie pogorszenia jakości życia chorych. Terapia sacytuzumabem gowitekanu jest zatem ważną, nową metodą leczenia odpowiadającą na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z rakiem piersi, dla których aktualnie jedyną dostępną formą leczenia jest chemioterapia.

# 12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 58.

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

| Wymaganie                                                                                                                                                                                                                      | Rozdział/Tabela         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>§ 2.</b>                                                                                                                                                                                                                    |                         |
| Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | AKL Rozdz. 3<br>Aneks A |
| <b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>                                                                                                                                                                                        |                         |
| 1. opis problemu zdrowotnego                                                                                                                                                                                                   | APD Rozdz. 2            |
| 2. opis technologii opcjonalnych                                                                                                                                                                                               | APD Rozdz. 8            |
| 3. przegląd systematyczny badań pierwotnych                                                                                                                                                                                    | Rozdz. 2                |
| 4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu                                                                                                                                                                            | Rozdz. 2.2.             |
| 5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych                                                                                                                                                                         | Rozdz. 7                |
| <b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>                                                                                                                                                                            |                         |
| 1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku                                                                                                                           | Rozdz. 1.2, 2.          |
| 2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.                                                                                                                        | Rozdz. 1.2, 2.          |
| <b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>                                                                                                                                                                                                 |                         |
| 1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi                                                                       | Rozdz. 1.2              |
| 2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4                                                                                                                                            | Rozdz. 3.1              |
| 3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych                                                                                                                                                                    | Aneks A                 |
| 4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu                                                                                                                                                                        | Rozdz. 3.1, 3.2         |
| 5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)                                                                                                                                                               | Aneks C                 |
| 6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej                                                                             | Rozdz. 4, Aneks D       |
| 7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)                                                                                                | Rozdz. 8                |
| <b>§ 4.4</b>                                                                                                                                                                                                                   |                         |
| Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.                               | Nie dotyczy             |

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

## 13. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
2. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
3. [REDACTED]
4. EMA. (2024) ChPL Trodely (sacytuzumab gowitekan). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodely-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodely-epar-product-information_pl.pdf) (2.8.2024).
5. The Cochrane Collaboration. (2021) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
6. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R. (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, C Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
7. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (3.1.2022).
8. Bardia A, Rugo HS, Cortes J. Trop-2 mRNA expression and association with clinical outcomes with sacituzumab govitecan (SG) in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC): Biomarker results from the phase 3 TROPiCS-02 study. 2023 ASCO Annual Meeting; 2023; 41:suppl 16; abstr 1082.
9. Bardia A, Schmid P, Tolaney S, Marmé F, Cortés J, Valdez T, Wang H, Verret W, Rugo H. (2024) Abstract and poster PO5-21-09: Clinical outcomes by age subgroups in the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in HR+/HER2- metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium - December 5-9, 2023. *Cancer Research* 84(9\_Supplement):PO5-21-09.
10. Bardia A, Zhang Y, Marmé F, Schmid P, Cortes J. (2024) Genomic alterations in DNA damage response (DDR) genes in HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) and impact on clinical efficacy with sacituzumab govitecan (SG): Biomarker results from TROPiCS-02 study. Abstract and poster 1075. ASCO, May 31-June 4, 2024. *J Clin Oncol* 42(suppl 16):abstr 1075.
11. Clinical Care Options. (2022) TROPiCS-02: OS With Sacituzumab Govitecan vs Treatment of Physician's Choice for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. CCO Independent Conference Coverage of the ESMO 2022 Annual Congress; September 9-13, 2022; Paris, France. Dostęp: <https://www.clinicaloptions.com/oncology/conference-coverage/2022/esmo-congress-paris/capsule-summary-slidesets/lba76> (16.10.2023).
12. Clinical Care Options. (2023) TROPiCS-02: Final OS Analysis of the Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan vs Treatment of Physician's Choice in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. CCO Independent Conference Highlights of the 2023 ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2023, Chicago, Illinois. Dostęp: <https://clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/tropics-02-final-analysis/17423-25065> (16.10.2023).
13. Cortés J, Marmé F, Schmid P, Rugo HS, Tolaney SM, Verret W, Valdez T, Huo Y, Bardia A. (2023) Efficacy and safety analyses by prior lines of chemotherapy from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). Abstract and poster 389P presented at ESMO 2023; October 20-24, 2023. *Annals of Oncology* 34:S343-S344.
14. Heong VYM, Marmé F, Rugo HS, Tolaney SM, Bardia A, Schmid P, Verret W, Valdez T, Wang H, Cortes J. (2023) 54O Safety outcomes by UGT1A1 status in the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Annals of Oncology* 34:S1486-S1487.
15. Marmé F, Bardia A, Rugo H, Schmid P, Tolaney SM, Oliveira M, Schneeweiss A, Shi L, Verret W, Gharaibeh M, Shah A, Cortés J. (2023) Abstract P4-07-65: Effect of sacituzumab govitecan vs chemotherapy in HR+/HER2- metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the TROPiCS-02 trial. *Cancer Research* 83(5\_Supplement):P4-07-65.

16. Marmé F, Rugo HS, Tolaney SM, Bardia A, Schmid P, Verret W, Valdez T, Wang H, Cortés J. (2023) 194P Safety outcomes by UGT1A1 status in the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in HR+/HER2– metastatic breast cancer (mBC). *ESMO Open* 8(1):suppl4.
17. Qiao Y-W, Yu G, Li G-F. (2024) Overall Survival Benefit with Sacituzumab Govitecan in Metastatic Breast Cancer: A Post Hoc Interaction Analyses of a Randomized Controlled Trail. *Clin Drug Investig* 44(6):455–457.
18. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, Marmé F, Hong Q, Delaney RJ, Hafeez A, André F, Schmid P. (2020) TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol* 16(12):705–715.
19. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, Marmé F, Hong Q, Hofsess S, Olivo M, Fabrice A, Schmid P. (2020) Abstract OT1-07-05: TROPiCS-02: phase 3 study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in relapsed/refractory hormonal receptor-positive (HR+) human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 80(4\_Supplement):OT1-07–05.
20. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri KL, Delaney R, Fu O, Lin L, Verret W, i in. (2022) Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(29):3365–3376.
21. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, Tredan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri KL, Delaney R, Fu O, Lin L, Verret W, i in. (2022) Primary results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor–positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* LBA1001.
22. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Tredan O, Ciruelos EM, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri K, Delaney RJ, Valdez T, Wang H, Verret W, i in. (2022) LBA76 Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Annals of Oncology* 33:S1386.
23. Rugo HS, Schmid P, Tolaney SM, Dalenc F, Marmé F, Shi L, Verret W, Gharaibeh M, Bardia A, Cortés J. (2022) 1553O Health-related quality of life (HRQoL) in the phase III TROPiCS-02 trial of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy in HR+/HER2- metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 33:S1258.
24. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Gómez Pardo P, Jhaveri KL, Delaney R, Valdez T, Wang H, Motwani M, i in. (2023) Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* S0140-6736(23)01245-X.
25. Rugo H, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri K, Motwani M, Yoon OK, Wang H, Verret W, i in. (2023) Abstract GS1-11: Sacituzumab Govitecan (SG) vs Treatment of Physician's Choice (TPC): Efficacy by Trop-2 Expression in the TROPiCS-02 Study of Patients (Pts) With HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer (mBC). *Cancer Research* 83(5\_Supplement):GS1-11.
26. Rugo HS, Schmid P, Tolaney SM, Dalenc F, Marmé F, Shi L, Verret W, Shah A, Gharaibeh M, Bardia A, Cortes J. (2024) Health-related quality of life with sacituzumab govitecan in HR+/HER2- metastatic breast cancer in the phase III TROPiCS-02 trial. *Oncologist* oae088.
27. Rugo HS, Zhang Y, Marmé F, Schmid P, Cortés J, Tolaney SM, Tang S, Yoon OK, Verret W, Thakur MD, Bardia A. (2024) 412P Exploratory circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) and impact on clinical efficacy with sacituzumab govitecan (SG) in TROPiCS-02. *Annals of Oncology* 35:S391–S392.
28. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P. (2024) Final OS analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study: sacituzumab govitecan in HR+/HER2L metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 35(S3):S1314–S1315.
29. Schmid P, Cortés J, Marmé F, Rugo HS, Tolaney SM, Oliveira M, Loirat D, Jhaveri K, Yoon OK, Motwani M, Wang H, Delaney RJ, Bardia A. (2022) 214MO Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2–) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPiCS-02 study. *Annals of Oncology* 33:S635–S636.
30. Tesch H, Tolaney S, Bardia A, Marmé F. (2023) Final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC). *Oncology Research and Treatment* 46(Suppl. 5):1–354.
31. Tolaney SM, Bardia A, Marmé F. Final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with hormone receptor–positive/HER2-negative (HR+/HER2–) metastatic breast cancer (mBC). *2023 ASCO Annual Meeting*; 2023; 41:suppl 16; abstr 1003.

32. Tolaney S, Schmid P, Bardia A, Marmé F, Loirat D, Sharma P, Wang H, Fu O, Verret W, Rugo H. (2023) Abstract P3-07-08: Exposure-adjusted incidence rates (EAIRs) of adverse events (AEs) from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in HR+/HER2-metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 83(5\_Supplement):P3-07-08.
33. Gilead Sciences. (2022) Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects With Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Have Failed at Least Two Prior Chemotherapy Regimens. NCT03901339. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901339> (4.6.2025).
34. Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004201-33/GB> (4.6.2025).
35. EMA. (2023) Trodelyv. Assessment report. EMA/319185/2023. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelyv-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelyv-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (3.10.2023).
36. Xu B, Wang S, Yan M, Sohn J, Li W, Tang J, Wang X, Wang Y, Im S-A, Jiang D, Valdez T, Dasgupta A, Zhang Y, Yan Y, Komatsubara KM, i in. (2024) Sacituzumab govitecan in HR+HER2- metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial. *Nat Med* 1–8.
37. Xu B, Ma F, Wang S, Yan M, Li W, Sohn J, Tang J, Wang X, Wang Y, Im S-A, Jiang D, Valdez T, Zhang Y, Komatsubara KM, Chung W-P. (2023) LBA4 Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in Asian patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC): Results from the phase III EVER-002 study. *Annals of Oncology* 34:S1485.
38. Gluz O, Xu B, Nanda R, Dasgupta A, Kaushik A, Verret W, Baio G, Sharma A, Singh B, Rugo HS. (2024) 193P Efficacy of sacituzumab govitecan versus treatment of physician's choice in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: A meta-analysis of TROPiCS-02 and EVER-132-002 trials. Abstract and poster (ESMO Breast Cancer; May 15-17, 2024). *ESMO Open* 9:.
39. Gluz O, Xu B, Dasgupta A, Kaushik A, Verret W, Finzsch M, Hack M, Sharma A, Rugo H. (2024) P 347. A meta-analysis of health-related quality of life outcomes of sacituzumab govitecan versus treatment of physician's choice from the phase III TROPiCS-02 and EVER-132-002 trials. *Oncol Res Treat* 47(suppl 2):162–163.
40. clinicaltrials.gov. (2024) NCT04639986. Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer (MBC). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04639986> (13.8.2024).
42. Dawood SS, Hernández G, Segovia A. (2024) Impact of use of antibody drug conjugates on the prognostic outcome of patients with HR+ve/HER2-ve MBC: Results from a real world dataset. *JCO* 42(16\_suppl):1076–1076.
43. Qureshi Z, Jamil A, Fatima E, Altaf F, Siddique R. (2024) Efficacy of Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 47(11):526–534.
44. Belloni S, Tiberio P, Sanctis RD, Magon A, Santoro A, Zambelli A, Caruso R, Arrigoni C. (2024) Prevalence of treatment-related adverse events (TRAEs) with antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 204:104527.
45. Belloni S, Tiberio P, De Sanctis R, Magon A, Santoro A, Zambelli A, Caruso R, Arrigoni C. (2024) Corrigendum to „Prevalence of treatment-related adverse events (TRAEs) with antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis” [Crit. Rev. Oncol./Hematol. 204 (2024) 104527]. *Crit Rev Oncol Hematol* 204:104550.
46. Dacoregio MI, Michelon I, Ernesto do Rego Castro C, Cezar Aquino de Moraes F, Rossato de Almeida G, Ravani LV, Vilbert M, Barros Costa RL. (2024) Safety profile of sacituzumab govitecan in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 79:103853.
48. National Cancer Institute. (2023) NCI- PRO-CTCAE ® ITEMS-POLISH Item Library Version 1.0. Dostęp: [https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae\\_polish.pdf](https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae_polish.pdf) (6.12.2023).
49. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
50. ESMO. (2024) ESMO-MCBS Scorecards. Sacituzumab govitecan. TROPiCS-02. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-374-1> (27.8.2024).
51. AOTMiT. (2024) Zlecenie MZ 2024 w sprawie finansowania produktu leczniczego Trodelyv stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie

- ujemnym rakiem piersi w ramach programu lekowego B.9.FM. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8618-132-2024-zlc> (23.8.2024).
52. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf) (29.5.2024).
  53. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf) (29.5.2024).
  54. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13-16 May 2024. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2024\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2024_en.pdf) (23.8.2024).
  55. EMA. (2021) Trodelyv. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelyv> (22.12.2021).
  56. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Trodelyv (sacituzumab govitecan). (31.5.2024).
  57. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 March 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf) (23.8.2024).
  58. EMA. (2017) EMA reviewing cancer medicine docetaxel. Preliminary assessment show no increase in frequency of known side effect. EMA/156136/2017 Corr. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-reviewing-cancer-medicine-docetaxel\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-reviewing-cancer-medicine-docetaxel_en.pdf) (23.8.2024).
  59. EMA. (2017) PRAC concludes there is no evidence of a change in known risk of neutropenic enterocolitis with docetaxel. Doctors advised to follow recommendations in current product information. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-concludes-there-no-evidence-change-known-risk-neutropenic-enterocolitis-docetaxel\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-concludes-there-no-evidence-change-known-risk-neutropenic-enterocolitis-docetaxel_en.pdf) (23.8.2024).
  60. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 June 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2024\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2024_en.pdf) (23.8.2024).
  61. EMA. (2024) PRAC recommendations on safety signals. List of safety signals discussed since September 2012. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-signals-discussed-prac-september-2012\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-signals-discussed-prac-september-2012_en.xlsx) (26.8.2024).
  62. FDA. (2017) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (April - June 2017). FDA.
  63. FDA. (2021) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (April - June 2021). FDA.
  64. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docefrez (docetaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1831#> (26.8.2024).
  65. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Docetaxel (docetaxel) (NDA-201195). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=319#> (26.8.2024).
  66. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (docetaxel) (NDA-201525). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=513#> (26.8.2024).
  67. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (docetaxel) (NDA-203551). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1524#> (26.8.2024).
  68. FDA. (2018) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (docetaxel) (NDA-202356). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1380#> (26.8.2024).
  69. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (docetaxel) (NDA-022234). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1287#> (26.8.2024).
  70. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (docetaxel) (NDA-205934). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2198#> (26.8.2024).
  71. FDA. (2024) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (docetaxel) (NDA-215813). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2941#> (26.8.2024).

72. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Taxotere (docetaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1698#> (26.8.2024).
73. FDA. (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA warns that cancer drug docetaxel may cause symptoms of alcohol intoxication after treatment. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-cancer-drug-docetaxel-may-cause-symptoms-alcohol> (23.8.2024).
74. MHRA. Letters and drug alerts sent to healthcare professionals in June 2019. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/letters-and-drug-alerts-sent-to-healthcare-professionals-in-june-2019> (23.8.2024).
75. MHRA. Letters and drug alerts sent to healthcare professionals in October 2019. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/letters-and-drug-alerts-sent-to-healthcare-professionals-in-october-2019> (23.8.2024).
76. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Doxorubicin hydrochloride (NDA-050629). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2017#> (26.8.2024).
77. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Doxorubicin hydrochloride (NDA-050467). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2018#> (26.8.2024).
78. URPL. (2012) Komunikat dotyczący ponownego wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego CAELYX (16.11.2012). Ponowne wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego CAELYX®(doxorubicyna w pegylowanych liposomach). 20 mg (2 mg/ml) fiołki do iniekcji. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-ponownego-wprowadzenia-do-obrotu-produktu-leczniczego-caelyx>.
79. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Doxil (liposomal). Doxorubicin hydrochloride. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2019#> (26.8.2024).
80. URPL. (2016) Pilna notatka bezpieczeństwa. Korekta produktu. Fulwestrant (Faslodex). Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN\\_Abbott\\_Ireland\\_Diagnostics\\_Division\\_07.04.016.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_Abbott_Ireland_Diagnostics_Division_07.04.016.pdf).
81. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Faslodex (fulwestrant). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=84#> (26.8.2024).
82. PRAC. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf).
83. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 August 2023. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf) (31.5.2024).
84. FDA. (2024) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Gemcytabine hydrochloride. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1455#> (26.8.2024).
85. MHRA. Letters and medicine recalls sent to healthcare professionals in July 2024. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/letters-and-medicine-recalls-sent-to-healthcare-professionals-in-july-2024> (23.8.2024).
86. EMA. (2020) 5-Fluorouracil (i.v.), capecitabine and tegafur containing products: Pre-treatment testing to identify DPD-deficient patients at increased risk of severe toxicity. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing_en.pdf).
87. URPL. (2020) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Produkty zawierające 5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (PD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Fluorouracyl%20i%20pochodne.pdf>.
88. EMA. (2020) EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine / EMA/229267/2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf).
89. PRAC. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 23–26 listopada 2020 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020_pl.pdf).

90. FDA. (2021) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Xeloda (capecitabine). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=614> (31.5.2024).
91. MHRA. (2014) Capecitabine: risk of severe skin reactions - discontinue treatment. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/capecitabine-risk-of-severe-skin-reactions-discontinue-treatment> (10.1.2022).
92. EMA. (2016) Periodic safety update report single assessment. Carboplatin: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00000559/201601. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00000559-201601> (26.8.2024).
93. URPL. (2015) Notatka bezpieczeństwa firmy Baxter Healthcare Corporation dotycząca wycofania z obrotu i używania niektórych serii zestawów do podawania paklitakselu (kod wyrobu VMC9627) | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp: [https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN\\_Baxter\\_Healthcare\\_20.11.2015.pdf](https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_Baxter_Healthcare_20.11.2015.pdf) (23.8.2024).
94. PRAC. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf) (26.8.2024).
95. PRAC. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 14 – 17 April 2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020_en.pdf) (26.8.2024).
96. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Abraxane (paclitaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1655#> (26.8.2024).
97. MHRA. (2020) Letters and drug alerts sent to healthcare professionals in December 2019. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/letters-and-drug-alerts-sent-to-healthcare-professionals-in-december-2019> (23.8.2024).
98. EMA. (2023) Periodic safety update report single assessment. Vinorelbine : CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00003124/202204. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00003124-202204> (26.8.2024).
99. PRAC. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf).
100. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
101. WHO. (2021) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
102. Mao K, Chen P, Sun H, Zhong S, Zheng H, Xu L. (2024) Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in oncology: a pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system (FAERS). *Front. Pharmacol.* 15:.
103. EMA. (2023) ChPL Trodelyv. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelyv-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelyv-epar-product-information_pl.pdf) (29.5.2024).
104. EMA. (2009) ChPL Taxotere (docetaxel). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/taxotere-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_pl.pdf) (26.8.2024).
105. URPL. (2011) ChPL Doxorubicinum Accord. Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24330/characteristic&ved=2ahUKEwjrzozqz95KIAXUaLBAIHXFSJ1kQFNoECBgQAQ&usg=AOvVaw25BqLkiifBFX4HCyHFAxZH> (26.8.2024).
106. EMA. (2008) ChPL Myocet liposomal (previously Myocet). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/myocet-liposomal-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/myocet-liposomal-epar-product-information_pl.pdf) (26.8.2024).
107. EMA. (2018) ChPL Fulvestrant Mylan. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fulvestrant-mylan-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fulvestrant-mylan-epar-product-information_pl.pdf) (26.8.2024).
108. ChPL Gemsol. Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-05-26\\_19\\_05\\_11\\_\\_smpc\\_pl\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-05-26_19_05_11__smpc_pl_clean.pdf) (29.5.2024).
109. EMA. (2024) ChPL Capecitabine Teva. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/capecitabine-teva-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/capecitabine-teva-epar-product-information_pl.pdf) (29.5.2024).
110. EMA. (2019) ChPL Pazenir. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pazenir-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pazenir-epar-product-information_pl.pdf) (26.8.2024).
111. EMA. (2009) ChPL Abraxane. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abraxane-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf) (26.8.2024).
112. ChPL Vinorelbine Accord. (29.5.2024).

113. AOTMiT. (2022) Trodely (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Trodely\\_25\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodely_25_2022_BIP.pdf) (19.12.2023).
114. Jassem EJ, Krzakowski M, Jassem AJ, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 16(5):207–260.
115. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, i in. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology* 32(12):1475–1495.
116. Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Leo AD, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, i in. (2021) 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*.
117. Feinberg B, Kish J, Dokubo I, Wojtynek J, Gajra A, Lord K. (2020) Comparative Effectiveness of Palliative Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Real-World Evidence Analysis. *Oncologist* 25(4):319–326.
118. Loibl S, Holtschmidt J. (2023) Sacituzumab govitecan in HR+ and HER2- metastatic breast cancer: for all or for some? *Lancet* 402(10411):1394–1395.
119. EMA. (2023) ChPL Enhertu (trastuzumab durekstekan). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf) (22.11.2023).
120. MZ. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93>.

# 14. Spis tabel, rysunków i wykresów

## Tabele

|            |                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1.  | Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....                                                                                                                          | 13 |
| Tabela 2.  | Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.....                                                                                                                                                        | 15 |
| Tabela 3.  | Publikacje włączonego do analizy klinicznej .....                                                                                                                                                                  | 21 |
| Tabela 4.  | Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2).....                                                                                                                                   | 26 |
| Tabela 5.  | Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2).....                                                                                                                                   | 28 |
| Tabela 6.  | Kryteria włączenia do badań randomizowanych dotyczące poprzedniego leczenia.....                                                                                                                                   | 29 |
| Tabela 7.  | Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie metodyki .....                                                                                                                                              | 29 |
| Tabela 8.  | Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie dawkowania leków .....                                                                                                                                      | 30 |
| Tabela 9.  | Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie populacji .....                                                                                                                                             | 31 |
| Tabela 10. | Ocena homogeniczności badań randomizowanych w zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych.....                                                                                                               | 32 |
| Tabela 11. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                   | 33 |
| Tabela 12. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02, EVER-132-002).....                                                                | 34 |
| Tabela 13. | Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02, EVER-132-002) ..... | 34 |
| Tabela 14. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002) .....                                                                 | 36 |
| Tabela 15. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02, EVER-132-002) .....                                                                                 | 37 |
| Tabela 16. | Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02, EVER-132-002) .....                                                | 37 |
| Tabela 17. | Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                        | 39 |
| Tabela 18. | Wskaźnik korzyści klinicznej dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                | 40 |
| Tabela 19. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                 | 40 |
| Tabela 20. | Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza finalna; TROPiCS-02).....                                                                                  | 41 |
| Tabela 21. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                 | 41 |
| Tabela 22. | Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) .....                                                                                                | 42 |
| Tabela 23. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002).....                                                | 43 |
| Tabela 24. | Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02) .....                                  | 43 |
| Tabela 25. | Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002) .....                                                       | 44 |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 26. | Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                                  | 45 |
| Tabela 27. | TEAE $\geq 3$ . stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów <sup>c</sup> dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                        | 46 |
| Tabela 28. | Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                                                                                             | 47 |
| Tabela 29. | TRAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz $\geq 3$ . stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                      | 49 |
| Tabela 30. | TEAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz $\geq 3$ . stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                      | 50 |
| Tabela 31. | SAE $\geq 3$ . stopnia uznane za związane z leczeniem dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                                                                                                      | 54 |
| Tabela 32. | SAE dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                                                                                                                                                        | 55 |
| Tabela 33. | TEAE $\geq 3$ . stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002).....                                                                                               | 56 |
| Tabela 34. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                          | 59 |
| Tabela 35. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                              | 61 |
| Tabela 36. | Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                               | 62 |
| Tabela 37. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002) .....                      | 63 |
| Tabela 38. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                               | 65 |
| Tabela 39. | Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                    | 66 |
| Tabela 40. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                        | 66 |
| Tabela 41. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia <sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                                               | 66 |
| Tabela 42. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                    | 67 |
| Tabela 43. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia <sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                                                    | 68 |
| Tabela 44. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                                                          | 68 |
| Tabela 45. | Odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło pogorszenie do 3. lub 4. stopnia zgodnie z kwestionariuszem PRO-CTCAE <sup>a</sup> dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....               | 68 |
| Tabela 46. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia <sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – analiza bez cenzorowania zgonów pacjentów..... | 69 |
| Tabela 47. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia <sup>a</sup> jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – analiza z cenzorowaniem zgonów pacjentów ..... | 70 |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 48. | Odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami na pytania zadawane w ramach oceny jakości życia kwestionariusze EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – wyniki w momencie rozpoczęcia leczenia.....       | 70  |
| Tabela 49. | Odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami na pytania zadawane w ramach oceny jakości życia kwestionariusze EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – wyniki po zakończeniu leczenia <sup>a</sup> ..... | 71  |
| Tabela 50. | Charakterystyka badania Dawood 2024 <sup>a</sup> .....                                                                                                                                                                                                                 | 75  |
| Tabela 51. | Estymowane odsetki pacjentów z 5-letnim przeżyciem całkowitym (OS) – badanie Dawood 2024 .....                                                                                                                                                                         | 75  |
| Tabela 52. | Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych.....                                                                                                                                                                                                            | 77  |
| Tabela 53. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne.....                                                                                                                                                                               | 79  |
| Tabela 54. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [100].....                                                                                                                                                                          | 85  |
| Tabela 55. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO [101].....                                                                                                                                                                                            | 87  |
| Tabela 56. | Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane dotyczące oczu raportowane u pacjentów stosujących SAC (dane zbierane w bazie FAERS do III kwartału 2023 roku).....                                                                                               | 88  |
| Tabela 57. | Podsumowanie profilu bezpieczeństwa SAC, DOC, DOX, DOX L, FUL, GEM, KAP, KAR, PAK oraz WIN .....                                                                                                                                                                       | 89  |
| Tabela 58. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....                                                                                                                                                  | 98  |
| Tabela 59. | Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) .....                                                                                                                                                                                                                     | 113 |
| Tabela 60. | Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....                                                                                                                                                                                                                                | 113 |
| Tabela 61. | Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane .....                                                                                                                                                                                                                             | 114 |
| Tabela 62. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków .....                                                                                                                                                                       | 115 |
| Tabela 63. | Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia .....                                                                                                                                                                                                      | 117 |
| Tabela 64. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TROPiCS-02 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....                                                                                                                                     | 126 |
| Tabela 65. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EVER-132-002 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....                                                                                                                                   | 132 |
| Tabela 66. | Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza pośrednia i finalna; TROPiCS-02).....                                                                                                                           | 135 |
| Tabela 67. | Ekspozycja na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                                                                                                                     | 135 |
| Tabela 68. | Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                                                                       | 136 |
| Tabela 69. | Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                                                                                         | 137 |
| Tabela 70. | Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) .....                                                                                                                         | 138 |
| Tabela 71. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02) .....                                                                   | 141 |
| Tabela 72. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02) .....                                                                                     | 142 |
| Tabela 73. | Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02) .....                                                                                        | 143 |
| Tabela 74. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02) .....                                                                    | 145 |
| Tabela 75. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                   | 152 |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 76. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                                     | 153 |
| Tabela 77. | Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                           | 155 |
| Tabela 78. | Wskaźnik korzyści klinicznej dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                                 | 156 |
| Tabela 79. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                    | 156 |
| Tabela 80. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6, kumulacja pacjentów z badań)..... | 157 |
| Tabela 81. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                              | 159 |
| Tabela 82. | Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6, kumulacja pacjentów z badań).....      | 159 |
| Tabela 83. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                       | 160 |
| Tabela 84. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                               | 162 |
| Tabela 85. | Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                    | 163 |
| Tabela 86. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L VAS względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                        | 163 |
| Tabela 87. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....                                                                                                                                                                                                                | 166 |

## Rysunki

|            |                                                                                                                |     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 1. | Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....      | 23  |
| Rysunek 2. | Schemat badania TROPiCS-02.....                                                                                | 26  |
| Rysunek 3. | Schemat badania EVER-132-002.....                                                                              | 28  |
| Rysunek 4. | Ocena korzyści klinicznej SAC w badaniu TROPiCS-02 z wykorzystaniem formularza 2a ESMO-MCBS.....               | 74  |
| Rysunek 5. | Klasyfikacja podtypów raka piersi ze względu na ekspresję HER2 z uwzględnieniem podtypu HER2- <i>low</i> ..... | 141 |

## Wykresy

|            |                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1.  | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD; TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                  | 33 |
| Wykres 2.  | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                         | 34 |
| Wykres 3.  | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02).....                                                  | 35 |
| Wykres 4.  | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (a) i badacza (b) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002).....                                                     | 35 |
| Wykres 5.  | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                                                  | 36 |
| Wykres 6.  | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                                        | 37 |
| Wykres 7.  | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2 (metaanaliza metodą Bayesa oraz metodą IPTW TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                        | 37 |
| Wykres 8.  | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02).....                                                                                                             | 38 |
| Wykres 9.  | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza finalna; TROPiCS-02).....                                                                                                                   | 38 |
| Wykres 10. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002).....                                                                                                                                  | 39 |
| Wykres 11. | Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                              | 39 |
| Wykres 12. | Wskaźnik korzyści klinicznej dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                                    | 40 |
| Wykres 13. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                                                       | 40 |
| Wykres 14. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                           | 61 |
| Wykres 15. | Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002, metaanaliza IPD).....               | 63 |
| Wykres 16. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza IPD TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                    | 64 |
| Wykres 17. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                        | 65 |
| Wykres 18. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002; metaanaliza pacjentów z badań)..... | 65 |
| Wykres 19. | Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                | 66 |
| Wykres 20. | Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002).....                                     | 66 |
| Wykres 21. | Odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło pogorszenie do 3. lub 4. stopnia zgodnie z kwestionariuszem PRO-CTCAE <sup>a</sup> dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                | 72 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 22. Odsetki pacjentów z poszczególnymi odpowiedziami na pytania zadawane w ramach oceny jakości życia kwestionariusze EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002).....                                                                                          | 73  |
| Wykres 23. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02).....                                                                                                                           | 137 |
| Wykres 24. Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02).....                                                                                                                                             | 138 |
| Wykres 25. Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02).....                                                                                                                                                                    | 140 |
| Wykres 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low) (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02).....                                                                                      | 142 |
| Wykres 27. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low) (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02).....                                                                                                        | 143 |
| Wykres 28. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań).....                                | 153 |
| Wykres 29. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                             | 153 |
| Wykres 30. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań).....                                                                               | 154 |
| Wykres 31. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                                            | 154 |
| Wykres 32. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- – forest-plot dla metaanalizy metodą Bayesa oraz metodą IPTW (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                               | 155 |
| Wykres 33. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                                  | 155 |
| Wykres 34. Wskaźnik korzyści klinicznej dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                                        | 156 |
| Wykres 35. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                                                                                           | 157 |
| Wykres 36. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań).....        | 158 |
| Wykres 37. Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań).....             | 160 |
| Wykres 38. Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań)..... | 161 |
| Wykres 39. Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6).....                              | 162 |
| Wykres 40. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań).....         | 162 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 41. Czas do istotnej klinicznie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)..... | 163 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

# Aneks A. Wyniki przeszukań

## A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 59.  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

| Lp.                                             | Słowa kluczowe                                                          | Wynik | Aktualizacja |     |     |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-----|-----|
|                                                 |                                                                         |       | 1.           | 2.  | 3.  |
| #1                                              | sacituzumab                                                             | 274   | 395          | 424 | 458 |
| #2                                              | sacituzumab [MeSH Terms]                                                | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #3                                              | 'IMMU-132'                                                              | 268   | 389          | 418 | 452 |
| #4                                              | 'IMMU 132'                                                              | 268   | 389          | 418 | 452 |
| #5                                              | IMMU132                                                                 | 29    | 30           | 30  | 30  |
| #6                                              | 'GS-0132'                                                               | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #7                                              | 'GS 0132'                                                               | 9     | 11           | 11  | 11  |
| #8                                              | GS-0132                                                                 | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #9                                              | 'hRS7-SN-38'                                                            | 1     | 1            | 1   | 1   |
| #10                                             | 'hRS7 SN 38'                                                            | 6     | 7            | 7   | 7   |
| #11                                             | hRS7SN38                                                                | 1     | 1            | 1   | 1   |
| #12                                             | Trodely                                                                 | 281   | 405          | 434 | 469 |
| #13                                             | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 293   | 422          | 451 | 486 |
| #14                                             | #13 from 2023/10/1 - 3000/12/12                                         | x     | 137          | x   | x   |
| #15                                             | #13 from 2024/08/1 - 3000/12/12                                         | x     | x            | 43  | x   |
| #16                                             | #13 from 2024/10/17 - 3000/12/12                                        | x     | x            | x   | 36  |
| Data przeszukania: 5 października 2023 roku     |                                                                         |       |              |     |     |
| Data 1. aktualizacji: 5 sierpnia 2024 roku      |                                                                         |       |              |     |     |
| Data 2. aktualizacji: 18 października 2024 roku |                                                                         |       |              |     |     |
| Data 3. aktualizacji: 13 grudnia2024 roku       |                                                                         |       |              |     |     |

Tabela 60.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

| Lp. | Słowa kluczowe               | Wynik | Aktualizacja |      |      |
|-----|------------------------------|-------|--------------|------|------|
|     |                              |       | 1.           | 2.   | 3.   |
| #1  | sacituzumab AND [embase]/lim | 1018  | 1475         | 1606 | 1701 |

| Lp.                                             | Słowa kluczowe                                                          | Wynik | Aktualizacja |      |      |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|------|------|
|                                                 |                                                                         |       | 1.           | 2.   | 3.   |
| #2                                              | 'sacituzumab'/exp AND [embase]/lim                                      | 963   | 1411         | 1541 | 1633 |
| #3                                              | 'immu-132' AND [embase]/lim                                             | 185   | 196          | 198  | 203  |
| #4                                              | 'immu 132' AND [embase]/lim                                             | 185   | 196          | 198  | 203  |
| #5                                              | immu132 AND [embase]/lim                                                | 94    | 98           | 99   | 100  |
| #6                                              | 'gs-0132' AND [embase]/lim                                              | 0     | 0            | 0    | 0    |
| #7                                              | 'gs 0132' AND [embase]/lim                                              | 0     | 0            | 0    | 0    |
| #8                                              | gs0132 AND [embase]/lim                                                 | 0     | 0            | 0    | 0    |
| #9                                              | 'hrs7-sn-38' AND [embase]/lim                                           | 9     | 9            | 9    | 9    |
| #10                                             | 'hrs7 sn 38' AND [embase]/lim                                           | 9     | 9            | 9    | 9    |
| #11                                             | hrs7sn38 AND [embase]/lim                                               | 8     | 8            | 8    | 8    |
| #12                                             | trodely AND [embase]/lim                                                | 106   | 143          | 149  | 151  |
| #13                                             | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 1043  | 1502         | 1625 | 1728 |
| #14                                             | #13 AND [01-10-2023]/sd                                                 | x     | 477          | x    | x    |
| #15                                             | #13 AND [01-08-2024]/sd                                                 | x     | x            | 143  | x    |
| #16                                             | #13 AND [17-10-2024]/sd                                                 | x     | x            | x    | 108  |
| Data przeszukania: 5 października 2023 roku     |                                                                         |       |              |      |      |
| Data 1. aktualizacji: 5 sierpnia 2024 roku      |                                                                         |       |              |      |      |
| Data 2. aktualizacji: 18 października 2024 roku |                                                                         |       |              |      |      |
| Data 3. aktualizacji: 13 grudnia 2024 roku      |                                                                         |       |              |      |      |

Tabela 61.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja |     |     |
|-----|----------------|-------|--------------|-----|-----|
|     |                |       | 1.           | 2.  | 3.  |
| #1  | sacituzumab    | 110   | 164          | 186 | 202 |
| #2  | 'immu-132'     | 27    | 28           | 27  | 27  |
| #3  | 'immu 132'     | 30    | 31           | 30  | 30  |
| #4  | immu132        | 3     | 3            | 3   | 3   |
| #5  | 'gs-0132'      | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #6  | 'gs 0132'      | 8     | 9            | 9   | 9   |
| #7  | gs0132         | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #8  | 'hrs7–sn–38'   | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #9  | 'hrs7 sn 38'   | 0     | 0            | 0   | 0   |
| #10 | hrs7sn38       | 2     | 2            | 2   | 2   |
| #11 | trodely        | 7     | 7            | 9   | 9   |

| Lp.                                             | Słowa kluczowe                                                      | Wynik | Aktualizacja |     |     |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-----|-----|
|                                                 |                                                                     |       | 1.           | 2.  | 3.  |
| #12                                             | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11    | 122   | 178          | 200 | 216 |
| #13                                             | #12 with Cochrane Library publication date from Oct 2023 to present | x     | 47           | x   | x   |
| #14                                             | #12 with Cochrane Library publication date from Aug 2024 to present | x     | x            | 23  | x   |
| #15                                             | 12 with Cochrane Library publication date from Oct 2024 to present  | x     | x            | x   | 15  |
| Data przeszukania: 5 października 2023 roku     |                                                                     |       |              |     |     |
| Data aktualizacji: 5 sierpnia 2024 roku         |                                                                     |       |              |     |     |
| Data 2. aktualizacji: 18 października 2024 roku |                                                                     |       |              |     |     |
| Data 3. aktualizacji: 13 grudnia 2024 roku      |                                                                     |       |              |     |     |

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

Tabela 62.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania                    | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań*) | Data przeszukania/ aktualizacji      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Towarzystwa naukowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                           |                                                          |                                      |
| ASCO – American Society of Clinical Oncology<br><a href="https://ascopubs.org/">https://ascopubs.org/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Sacituzumab<br>Trodelyv                                   | 249 (6) /251 (0)<br>10 (1)/ 11 (0)                       | 06.08.2024/22.10.2024                |
| ESMO – The European Society for Medical Oncology<br><a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Sacituzumab<br>Trodelyv                                   | 68 (4)/ 98 (2) /123 (0)<br>7 (0)/ 7 (0)                  | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej<br><a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sacituzumab<br>Trodelyv                                   | 6 (0)/ 7 (0) /7 (0)<br>3 (0)/ 3 (0) / 3 (0)              | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| PUO – Polska Unia Onkologii<br><a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów                 | x (0) /x (0)                                             | 06.08.2024/22.10.2024                |
| Polskie Towarzystwo do Badań nad Rakiem Piersi<br><a href="http://www.rakpiersi.org.pl/">http://www.rakpiersi.org.pl/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów                 | x (0)/x (0)                                              | 06.08.2024/22.10.2024                |
| Konferencje naukowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                           |                                                          |                                      |
| AACR Annual Meeting – American Association for Cancer Research<br><a href="https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs">https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs</a>                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych | x (4)/ x (1)/ x (0)                                      | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| Advanced Breast Cancer – International Consensus Conference<br><a href="https://www.abc-lisbon.org/">https://www.abc-lisbon.org/</a><br><a href="https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/71/suppl/S1">https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/71/suppl/S1</a><br><a href="https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/59/suppl/S1">https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/59/suppl/S1</a> | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych | x (0)                                                    | 06.08.2024/22.10.2024                |

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                                                                                                                                                                           | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania                           | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań*) | Data przeszukania/ aktualizacji      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Annual SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium<br><a href="https://www.sabcs.org/Resource-Library">https://www.sabcs.org/Resource-Library</a>                                                                                                                        | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych        | x (3)/ x (0) / x (0)                                     | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| European Breast Cancer Conference <sup>a</sup><br><a href="https://event.eortc.org/ebcc14/">https://event.eortc.org/ebcc14/</a><br><a href="https://event.eortc.org/ebcc13/">https://event.eortc.org/ebcc13/</a>                                                         | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych        | x (0) / x (0)                                            | 06.08.2024/22.10.2024                |
| ASCO Meetings<br><a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>                                                                                                                                                                         | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 325 (4)/ 164 (1)/166 (0)<br>2 (0)/ 0 (0) /0 (0)          | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| ESMO Meeting Resources<br><a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>                                                                                                                                                                        | Sacituzumab in Meeting Resources<br>Trodely in Meeting Resources | 42 (2) /65 (0)<br>3 (0) /8 (0)                           | 06.08.2024/22.10.2024                |
| European Cancer Summit<br><a href="https://www.europeancancer.org/summit">https://www.europeancancer.org/summit</a>                                                                                                                                                      | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych        | x (0)                                                    | 06.08.2024/22.10.2024                |
| <b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |                                                          |                                      |
| NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>                                                                                                                                                                                                     | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 6 (0)/ 10(0) /10 (0)<br>3 (0)/ 3 (0) /3 (0)              | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>                                                                                                                                                                                                              | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 39 (0)/ 38 (0)/ 38 (0)<br>38 (0)/ 40 (0) /40 (0)         | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>                                                                                                                                                                                                  | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 61 (1)/ 5 (0) /8 (0)<br>41 (1)/ 2 (0) /11 (0)            | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| clinicaltrials.gov <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>                                                                                                                                                                                 | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 72 (1)/ 123 (0) /127 (0)<br>35 (0)/ 57 (0) /59 (0)       | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| Rejestr badań EMA<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>                                                                                                                                                         | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 20 (1)/ 21 (0) /21 (0)<br>11 (0)/ 13 (0) /13 (0)         | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| <b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków</b>                                                                                                                                                                                              |                                                                  |                                                          |                                      |
| Gilead<br><a href="https://www.gileadclinicaltrials.com/">https://www.gileadclinicaltrials.com/</a>                                                                                                                                                                      | Sacituzumab<br>Trodely                                           | 18 (0)/ 8 (0) /8 (0)<br>0 (0)/ 0 (0)                     | 12.10.2023/<br>06.08.2024/22.10.2024 |
| Gilead Conference Materials and Publications<br><a href="https://www.askgileadmedical.com/conferences/">https://www.askgileadmedical.com/conferences/</a><br><a href="https://www.askgileadmedical.com/publications/">https://www.askgileadmedical.com/publications/</a> | Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych        | x (7) /0                                                 | 06.08.2024<br>/22.10.2024            |

\* Część spośród zakwalifikowanych opracowań stanowią publikacje zidentyfikowane także w bazach informacji medycznej (duplikaty).

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

## Aneks B.    Badania wykluczone z analizy

Tabela 63.  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

| Lp. | Publikacja      | Obszar niezgodności   | Szczegóły wykluczenia                                                                                             | Tytuł                                                                                                                                                                                             | Autorzy                                                                                                                                                                                                                                                                                | Źródło                                                                            |
|-----|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Avila 2023      | Inne (typ publikacji) | Komentarz redakcyjny do badania TROPiCS-02 (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania) | The role of sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer.                                                        | Avila, Jorge; Leone, José Pablo                                                                                                                                                                                                                                                       | Ann Transl Med. 2023 Jan 15;11(1):27. doi: 10.21037/atm-22-5266. Epub 2023 Jan 6. |
| 2.  | Bardia 2018     | Metodyka              | Badanie kliniczne I/II fazy (jednoramienne)                                                                       | Efficacy of sacituzumab govitecan (anti-Trop- 2-SN-38 antibody-drug conjugate) for treatment-refractory hormone-receptor positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer (mBC)                      | Bardia, A.; Diamond, J.R.; Vahdat, L.T.; Tolaney, S.M.; O'Shaughnessy, J.; Moroosse, R.L.; Mayer, I.A.; Gupta Abramson, V.; Juric, D.; Sharkey, R.M.; Washkowitz, S.A.; Wegener, W.A.; Goldenberg, D.M.; Kalinsky, K.                                                                  | Journal of Clinical Oncology. 2018;36:                                            |
| 3.  | Ergun 2024      | Inne (typ publikacji) | List do autora                                                                                                    | Sacituzumab govitecan for metastatic breast cancer: the TROPiCS-02 trial                                                                                                                          | Ergun Y.                                                                                                                                                                                                                                                                               | The Lancet 404(10450):337-338                                                     |
| 4.  | Fountzilas 2023 | Inne (typ publikacji) | Brak publikacji pełnotekstowej (badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego)                | 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 | E. Fountzilas, T. Lalla, G. Karakatsoulis, K. Papazisis, K. Exarchos, A. Koumari  nou, A. Nikolaidi, I. Binas, D. Mauri, S. Karageorgopoulou, E. Razis, A. Christopoulou, A. Boutis, G. Douganiotis, F. Zagouri, S. Stamatopoulou, N. Spathas, D. Tryfonopoulos, A. Psymri, A. Koutras | European Journal of Cancer 200, Suppl. 1 (2024)                                   |
| 5.  | Grinda 2024     | Populacja             | Populacja mieszana TNBC i HER2- HR+ (brak wyników raportowanych odr  bnie dla populacji docelowej analizy)        | NVTG-04 Real-world outcomes with sacituzumab govitecan among breast cancer patients with central nervous system (CNS metastases)                                                                  | Grinda T., Morganti S., Hsu L., Kusmick R., Aizer A, Giordano A., Leone J. P., Hughes M., Tolaney S.M., Lin N., Sammons S.L                                                                                                                                                            | Neuro-Oncology Advances, 6, Suppl._1, 2024, i24                                   |

| Lp. | Publikacja    | Obszar niezgodności   | Szczegóły wykluczenia                                                                                                  | Tytuł                                                                                                                                                                                                   | Autorzy                                                                                                                                                                                                                                                             | Źródło                                                                             |
|-----|---------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.  | Gu 2024       | Inne (typ publikacji) | List do autora                                                                                                         | Sacituzumab govitecan for metastatic breast cancer: the TROPiCS-02 trial                                                                                                                                | Gu Y.                                                                                                                                                                                                                                                               | The Lancet 404(10450):338                                                          |
| 7.  | Harada 2024   | Inne (typ publikacji) | List do autora                                                                                                         | Sacituzumab govitecan for metastatic breast cancer: the TROPiCS-02 trial                                                                                                                                | Harada K, Ozaki A., Tanimoto T                                                                                                                                                                                                                                      | The Lancet 404(10450):339                                                          |
| 8.  | Kalinsky 2019 | Metodyka              | Badanie kliniczne I/II fazy (jednoramienne)                                                                            | Safety and efficacy of sacituzumab govitecan (anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate) as a 3rd-line therapeutic option for treatment-refractory HER2-negative metastatic breast cancer (HER2Neg mBC) | Kalinsky, K.; Isakoff, S.J.; Tolane, S.M.; Juric, D.; Mayer, I.A.; Vahdat, L.T.; Diamond, J.R.; O'Shaughnessy, J.; Moroose, R.L.; Santin, A.D.; Shah, N.C.; Abramson, V.; Goldenberg, D.M.; Sharkey, R.M.; Washkowitz, S.A.; Wegener, W.A.; Iannone, R.; Bardia, A. | Cancer Research. 2019;79:                                                          |
| 9.  | Landre 2024   | Inne (typ publikacji) | Przegląd systematyczny i metaanaliza w formie abstraktu konferencyjnego                                                | Comparison of efficacy of antibody drug conjugate (ADCs) between younger and older patients: A meta-analysis of phase 3 studies                                                                         | Landre T, Baldini C, Bringuier M, Frelaut M, Zelek LH, Taleb C.                                                                                                                                                                                                     | JCO 2024 42(16 suppl):e15002–e15002.                                               |
| 10. | Li 2023       | Inne (typ publikacji) | List do redakcji komentujący badanie TROPiCS-02 (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania) | Informative Censoring of Progression-Free Survival Data in the TROPiCS-02 Trial: An Unrecognized Bias                                                                                                   | Li, G.-F.; Qiao, Y.-W.; Guan, A.-J.; Yu, G.                                                                                                                                                                                                                         | Journal of Clinical Oncology. 2023;41:1629-1630                                    |
| 11. | Messori 2024  | Inne (typ publikacji) | List do autora                                                                                                         | Sacituzumab govitecan for metastatic breast cancer: the TROPiCS-02 trial.                                                                                                                               | Messori A.                                                                                                                                                                                                                                                          | Lancet 404(10450):338–339.                                                         |
| 12. | Michelon 2024 | Interwencja           | Uwzględnienie różnego typu leków z grupy ADCs. Brak odrębnych wniosków dla SAC.                                        | Antibody–drug conjugates in patients with advanced/metastatic HER2-low-expressing breast cancer: a systematic review and meta-analysis                                                                  | Michelon I., Dacoregio M.I., Vilbert M., Priantti J.N., Castro C., Tarantino P., Vian L., Cavalcant L.                                                                                                                                                              | Ther Adv Med Oncol 2024, Vol. 16: 1–18                                             |
| 13. | Morganti 2024 | Populacja             | W populacji uwzględniono 20% pacjentów po leczeniu nierefundowanym w Polsce trastuzumabie derukstecanie                | 391P Real-world activity of sacituzumab govitecan for metastatic breast cancer                                                                                                                          | Grinda T, Pardo F, Dvir K, Suggs G, Buck S, Skeffington M, Garrido-Castro AC, Parsons H, i in.                                                                                                                                                                      | Annals of Oncology 35:S382.                                                        |
| 14. | Nardin 2023   | Metodyka              | Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym                                                                 | Sacituzumab Govitecan in HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer.                                                                                                                            | Nardin, Simone; Del Mastro, Lucia                                                                                                                                                                                                                                   | Ann Transl Med. 2023 Mar 15;11(5):228. doi: 10.21037/atm-22-6266. Epub 2023 Jan 9. |

| Lp. | Publikacja     | Obszar niezgodności   | Szczegóły wykluczenia                                                                                                                   | Tytuł                                                                                                                                                                                                                                       | Autorzy                                                                                       | Źródło                                                                            |
|-----|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 15. | NCT05840211    | Metodyka              | Raport z badania klinicznego rekrutującego pacjentów (brak pełnotekstowej publikacji do badania)                                        | Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Hormone Receptor-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Metastatic Breast Cancer Who Have Received Endocrine Therapy | clinicaltrials.gov                                                                            | clinicaltrials.gov                                                                |
| 16. | Pedrinaci 2024 | Inne                  | Analiza wtórna do badania TROPICS-02 opublikowana w postaci doniesienia konferencyjnego                                                 | AUC-SURVIVAL REANALYSIS OF TROPICS-02 TRIAL WITH SACITUZUMAB GOVITECANFOR METASTATIC LUMINAL BREAST CANCER                                                                                                                                  | Pedrinaci B.,<br>Dominguez Santana CM,<br>Jimenez Carbelo N,<br>Castro Vida MS,Alegre Del Rey | Eur J Hosp Pharm<br>2024;31(Suppl 1):A102                                         |
| 17. | Rugo 2024      | Inne (typ publikacji) | Odpowiedź na list do autora                                                                                                             | Sacituzumab govitecan for metastatic breast cancer: the TROPICS-02 trial – Authors' reply                                                                                                                                                   | Rugo HS, Bardia A, Tolaney S                                                                  | The Lancet<br>404(10450):339–340.                                                 |
| 18. | Sg 2023        | Inne (typ publikacji) | List do redakcji komentujący badanie TROPiCS-02 (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania)                  | Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer.                                                                                                                                                                | Sg, Nithin, Gogia, Ajay                                                                       | J Clin Oncol. 2023 Mar 10;41(8):1631. doi: 10.1200/JCO.22.02113. Epub 2023 Jan 6. |
| 19. | Sidaway 2023   | Inne (typ publikacji) | Doniesienie o finalnej publikacji do badania TROPICS-02 (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania)          | Sacituzumab govitecan improves OS in heavily pretreated patients.                                                                                                                                                                           | Sidaway, Peter                                                                                | Nat Rev Clin Oncol. 2023 Sep 8. doi: 10.1038/s41571-023-00818-2.                  |
| 20. | Sultana 2024   | Populacja             | Przegląd systematyczny dotyczący pacjentów z różnego rodzaju nowotworami litymi. Brak odrębnych wniosków dla pacjentów z rakiem piersi. | Efficacy and safety of sacituzumab govitecan Trop-2-targeted antibody-drug conjugate in solid tumors and UGT1A1*28 polymorphism: a systematic review and meta-analysis                                                                      | Sultan R., Chen S., Lim E. H, Chowboy B.,                                                     | BJC Rep . 2024 Nov 11;2(1):85. doi: 10.1038/s44276-024-00106-1.                   |

# Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

## C.1. Badanie TROPiCS-02

| TROPiCS-02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych. Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SAC z CTH (GEM, KAP, WIN lub ERB)</p> <p>W ramach badania przeprowadzono 3 analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pośrednią: mediana okresu obserwacji: 10,2 mies. (cut-off: 3 stycznia 2022 roku),</li> <li>• finalną: mediana okresu obserwacji: 12,5 mies. (IQR: 6,4–18,8; cut-off: 1 lipca 2022 roku roku),</li> <li>• eksploracyjną (nieformalną): mediana okresu obserwacji: 12,8 mies. (cut-off: 1 grudnia 2022 roku roku).<sup>a,e</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat; 2) Potwierdzony laboratoryjnie hormonowrażliwy, HER2-ujemny przerzutowy rak piersi (wg kryteriów ASCO/CAP, tzn. co najmniej 1% badanych komórek wykazujących ekspresję receptorów hormonów steroidowych oraz wynik IHC <math>\leq 2+</math> lub ISH-); 3) Dostępność materiału tkankowego (blok FFPE) uzyskanego w ciągu 12 mies. przed randomizacją lub nowo uzyskanego materiału tkankowego; 4) Oporność lub nawrót po co najmniej 2 i nie więcej niż 4 wcześniejszych liniach chemioterapii systemowej (terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa we wczesnym stadium choroby kwalifikowana jako jedna z wymaganych uprzednich linii leczenia, jeśli nastąpił wczesny nawrót choroby tzn. rozwój nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wystąpił w ciągu 12-mies. okresu leczenia uzupełniającego; terapia przerzutów do kości np. bifosfonianami lub denozumabem oraz hormonoterapia nie jest traktowana jako wcześniejsza terapia systemowa zaawansowanej choroby); 5) Wcześniejsze stosowanie taksonów (któregośkolwiek z linii), co najmniej jednego leczenia hormonalnego oraz co najmniej jednego leczenia z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w chorobie przerzutowej; 6) Możliwość stosowania jednej z opcji chemioterapii systemowej z ramienia CTH (GEM, KAP, WIN lub ERB); 7) Udokumentowana progresja choroby po ostatnio zastosowanym leczeniu; 8) Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa wg RECIST 1.1; 9) Konieczne wykonanie rezonansu magnetycznego i potwierdzenie stabilnej choroby OUN u pacjentów z przerzutami do mózgu w historii choroby; 10) Przewidywana długość dalszego życia <math>\geq 3</math> mies. od randomizacji; 11) Stan sprawności 0–1 wg ECOG; 12) Prawidłowa funkcja nerek; 13) Prawidłowa funkcja szpiku kostnego; 14) Prawidłowa funkcja wątroby; 15) Ustąpienie objawów toksyczności związanej z terapią systemową lub radioterapią (z wyjątkiem neuropatii czuciowej lub łysienia); 16) Potwierdzony brak ciąży lub karmienia piersią; 17) Konieczność stosowania antykoncepcji; 18) Wszystkie uprzednie terapie przeciwnowotworowe zakończone w czasie 14 dni przed randomizacją.</p> |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>1) Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora topoizomazy-1; 2) Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym; 3) Leczenie z zastosowaniem CTH lub leczenia biologicznego w ciągu 3 tyg. przed pierwszym podaniem któregośkolwiek badanego leku bądź radioterapii lub drobnocząsteczkowej terapii biologicznej w ciągu 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku; 4) Istniejące zdarzenia niepożądane <math>\geq 2</math> stopnia związane z leczeniem przeciwnowotworowym (z wyjątkiem łysienia i neuropatii czuciowej) zgodnie z NCI-CTCAE v5.0.; 5) Obecność innego nowotworu wymagającego leczenia lub wykazującego cechy nawrotu (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub histologicznie potwierdzonej całkowitej resekcji raka in situ) w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania; 6) Poważne choroby układu krążenia w wywiadzie; 7) Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG; 8) Aktywne przerzuty do OUN i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 9) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 10) Planowana operacja w trakcie badania; 11) Aktywna infekcja wymagająca zastosowania dożylnych terapii ogólnoustrojowych; 12) Czynna przewlekła choroba zapalna jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) lub niedrożność jelit w wywiadzie; 13) Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od randomizacji; 14) Znana nadwrażliwość lub nietolerancja któregośkolwiek z badanych leków; 15) Jakakolwiek choroba, która w opinii badacza uniemożliwia wzięcie udziału w badaniu; 16) Przyjmowanie leków zabronionych w połączeniu z terapią stosowaną w badaniu (o ile stosowane leczenie nie zostało przerwane w ciągu 7 dni przed randomizacją); 17) Miejscowo zaawansowany przerzutowy rak piersi możliwy do wyleczenia przy użyciu innej terapii w momencie włączenia do badania; 18) Zespół Gilberta.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| TROPICS-02                                                                         |                                             |                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| POPULACJA                                                                          |                                             |                                                                                 |
| POPULACJA                                                                          | SAC                                         | CTH                                                                             |
| Liczebność grup                                                                    | 272                                         | 271, w tym:<br>ERB: 130 (48%)<br>WIN: 63 (23%)<br>GEM: 56 (21%)<br>KAP: 22 (8%) |
| Wiek w latach, mediana (zakres)                                                    | 57 (29–86)                                  | 55 (27–78)                                                                      |
| Płeć żeńska (%)                                                                    | 99%                                         | 99%                                                                             |
| Rasa (%)                                                                           | Biała                                       | 68%                                                                             |
|                                                                                    | Czarna                                      | 3%                                                                              |
|                                                                                    | Azjatycka                                   | 4%                                                                              |
|                                                                                    | Inna/nieokreślona                           | 25%                                                                             |
| Stan sprawności wg ECOG (%)                                                        | 0                                           | 43%                                                                             |
|                                                                                    | 1                                           | 57%                                                                             |
| Liczba poprzednich linii leczenia systemowego, mediana (zakres)                    | 7 (3–17)                                    | 7 (3–16)                                                                        |
| Rodzaj poprzedniej terapii (%)                                                     | Adiuwantowa                                 | 68%                                                                             |
|                                                                                    | Neoadiuwantowa                              | 25%                                                                             |
|                                                                                    | Leczenie choroby zaawansowanej/przerzutowej | 100%                                                                            |
|                                                                                    | Inna/ brak danych                           | 4%                                                                              |
| Liczba poprzednich linii CTH, mediana (zakres)                                     | 4 (1–9)                                     | 4 (2–7)                                                                         |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego, mediana (zakres)       | 3 (0–8) <sup>e</sup>                        | 3 (1–5) <sup>e</sup>                                                            |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego (%)                     | 0                                           | <1%                                                                             |
|                                                                                    | 1                                           | 3%                                                                              |
|                                                                                    | 2                                           | 38%                                                                             |
|                                                                                    | ≥3                                          | 58%                                                                             |
| Wczesny nawrót (%) <sup>b,f</sup>                                                  | TAK                                         | 8%                                                                              |
|                                                                                    | NIE                                         | 89%                                                                             |
|                                                                                    | Brak danych                                 | 3%                                                                              |
| Rodzaje terapii najczęściej stosowanej wcześniej w leczeniu raka przerzutowego (%) | Hormonoterapia                              | 99%                                                                             |
|                                                                                    | Inhibitory CDK 4/6                          | 98%                                                                             |
|                                                                                    | Terapia celowana                            | 67%                                                                             |
|                                                                                    | Immunoterapia                               | 8%                                                                              |
|                                                                                    | Chemioterapie                               | >99%                                                                            |
| Najczęściej stosowane wcześniej leki (%) <sup>d</sup>                              | Palbocyklib                                 | 88%                                                                             |
|                                                                                    | Kapecytabina                                | 83%                                                                             |
|                                                                                    | Fulwestrant                                 | 86%                                                                             |

| TROPICS-02                                                                       |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | Cyklofosamid    | 75%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 77%                                                             |
|                                                                                  | Paklitaksel     | 77%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 72%                                                             |
|                                                                                  | Letrozol        | 68%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 77%                                                             |
|                                                                                  | Tamoksyfen      | 59%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 61%                                                             |
|                                                                                  | Dokсорubicyna   | 55%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 49%                                                             |
|                                                                                  | Eksemestan      | 52%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 49%                                                             |
|                                                                                  | Ewerolimus      | 43%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 42%                                                             |
|                                                                                  | Docetaksel      | 39%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 44%                                                             |
|                                                                                  | Erybulina       | 36%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 36%                                                             |
|                                                                                  | Anastrozol      | 32%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 25%                                                             |
|                                                                                  | Epirubicyna     | 29%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 35%                                                             |
|                                                                                  | Fluorouracyl    | 24%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28%                                                             |
| Najczęściej stosowane leki chemioterapeutyczne w leczeniu raka przerzutowego (%) | Kapecytabina    | 81%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 86%                                                             |
|                                                                                  | Paklitaksel     | 64%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 54%                                                             |
|                                                                                  | Erybulina       | 35%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 33%                                                             |
| Hormonoterapia w leczeniu raka przerzutowego przez ≥6 mies. (%) <sup>b</sup>     |                 | 86%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 86%                                                             |
| Wcześniejsza terapia z użyciem inhibitorów CDK 4/6 (%) <sup>b</sup>              | ≤12 mies.       | 59%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 61%                                                             |
|                                                                                  | >12 mies.       | 39%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 38%                                                             |
|                                                                                  | Brak danych     | 2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1%                                                              |
| Chemioterapia adiuwantowa/neoadiuwantowa (%) <sup>b</sup>                        |                 | 64%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 68%                                                             |
| Lokalizacja przerzutów                                                           | Narządy trzewne | 95%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 95%                                                             |
|                                                                                  | Wątroba         | 84%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 87%                                                             |
| INTERWENCJA                                                                      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |
| Schemat leczenia                                                                 |                 | SAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |
|                                                                                  |                 | CTH (GEM, KAP, WIN, ERB)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                 |
| Dawkowanie                                                                       |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>GEM w dawce 800–1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia</li> <li>KAP w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> <li>WIN w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu</li> <li>ERB w dawce 1,23 mg/m<sup>2</sup> (Europa) lub 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Ameryka Północna) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li> </ul> |                                                                 |
| Okres leczenia                                                                   |                 | <p>Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub decyzji badacza o zaprzestaniu leczenia. W badaniu dopuszczano możliwość kontynuowania terapii po progresji choroby, jeżeli w ocenie badacza było ono korzystne klinicznie (brak danych o liczbie pacjentów z ramienia CTH leczonych SAC po progresji choroby oraz o liczbie pacjentów, którzy kontynuowali terapię SAC po progresji)</p>           |                                                                 |
|                                                                                  |                 | Mediana okresu leczenia (zakres):<br>SAC: 4,1 mies. (0,03–24,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mediana okresu leczenia (zakres):<br>CTH: 2,3 mies. (0,03–22,3) |

| TROPICS-02                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Okres obserwacji                 | <p>Analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 10,2 mies. (cut-off: 3 stycznia 2022 roku),<br/> Analiza finalna: mediana okresu obserwacji: 12,5 mies. (IQR: 6,4–18,8; cut-off: 1 lipca 2022 roku roku).<sup>a</sup><br/> Analiza eksploracyjna: mediana okresu obserwacji: 12,8 mies. (cut-off: 1 grudnia 2022 roku)<sup>e</sup></p>                                                                                                                                                                                                                        |
| Kointerwencje                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki paliatywne i/lub wspomagające, takie jak leki przeciwbólowe, leki wspomagające leczenie przerzutów do kości (bisfosfoniany lub denosumab), leki przeciwwymiotne lub leki przeciwbiegunkowe, transfuzje i wspomaganie czynnikami wzrostu, kortykosteroidy w niskich dawkach lub inne leki paliatywne stosowane w leczeniu powikłań choroby (w tym leki przeciwbólowe i wspomagające dietę) dozwolone wg uznania badacza,</li> <li>• radioterapia paliatywna,</li> <li>• szczepienie przeciwko COVID-19</li> </ul> |
| Uwagi                            | Brak informacji o możliwym crossover pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| OCENA WIARYGODNOŚCI              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Testowana hipoteza wyjściowa     | <i>Superiority</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| I-rzędowy punkt końcowy          | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Randomizacja                     | TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE) oraz wcześniejsze leczenie hormonalne choroby przerzutowej trwające co najmniej 6 mies. (TAK vs NIE). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS                                                                                                                                                                                                                  |
| Ukrycie kodu randomizacji        | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaślepienie                      | Brak. Badanie miało charakter otwarty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metoda analizy wyników           | <p>Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci)<br/> Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## TROPICS-02

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <p>Nieotrzymanie planowanego leczenia SAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 4/272 (1%)</li> <li>Wycofanie zgody: 1/272 (&lt;1%)</li> <li>Inne: 3/272 (1%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Nieotrzymanie planowanego leczenia CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 22/271 (8%)</li> <li>Wycofanie zgody: 15/271 (6%)</li> <li>Decyzja sponsora: 1/271 (&lt;1%)</li> <li>Inne: 6/271 (2%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                              | <p>Analiza pośrednia - zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 250/268 (93%)</li> <li>Progresja choroby: 210/268 (78%)</li> <li>Wycofanie zgody: 8/268 (3%)</li> <li>Zgon: 3/268 (1%)</li> <li>Zdarzenia niepożądane: 18/268 (7%)</li> <li>Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tyg.: 5/268 (2%)</li> <li>Naruszenie protokołu: 1/258 (&lt;1%)</li> <li>Inne: 5/268 (2%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Analiza pośrednia - zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 245/249 (98%)</li> <li>Progresja choroby: 197/249 (79%)</li> <li>Wycofanie zgody: 22/249 (9%)</li> <li>Zgon: 2/249 (1%)</li> <li>Zdarzenia niepożądane: 11/249 (4%)</li> <li>Naruszenie protokołu: 3/249 (1%)</li> <li>Zakażenie COVID-19: 3/249 (1%)</li> <li>Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tyg.: 1/249 (&lt;1%)</li> <li>Inne: 6/249 (2%)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Utrata z badania, n/N (%)                    | <p>Analiza finalna - zaprzestanie terapii:<sup>a</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 259/268 (97%)</li> <li>Progresja choroby: 217/268 (81%)</li> <li>Wycofanie zgody: 10/268 (4%)</li> <li>Zgon: 3/268 (1%)</li> <li>Zdarzenia niepożądane: 18/268 (7%)</li> <li>Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tyg.: 5/268 (2%)</li> <li>Naruszenie protokołu: 1/258 (&lt;1%)</li> <li>Inne: 5/268 (2%)</li> </ul> <p>Analiza finalna - utrata z badania:<sup>b</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 199/272 (73%)</li> <li>Wycofanie zgody: 11/272 (4%)</li> <li>Zgon: 179/272 (66%)</li> <li>Utrata z okresu follow-up: 4/272 (1%)</li> <li>Inne: 5/272 (2%)</li> </ul> | <p>Analiza finalna - zaprzestanie terapii:<sup>a</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 247/249 (99%)</li> <li>Progresja choroby: 199/249 (80%)</li> <li>Wycofanie zgody: 22/249 (9%)</li> <li>Zgon: 2/249 (1%)</li> <li>Zdarzenia niepożądane: 11/249 (4%)</li> <li>Naruszenie protokołu: 3/249 (1%)</li> <li>Zakażenie COVID-19: 3/249 (1%)</li> <li>Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tyg.: 1/249 (&lt;1%)</li> <li>Inne: 6/249 (2%)</li> </ul> <p>Analiza finalna - utrata z badania:<sup>b</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 214/271 (79%)</li> <li>Wycofanie zgody: 40/271 (15%)</li> <li>Zgon: 158/271 (58%)</li> <li>Utrata z okresu follow-up: 7/271 (3%)</li> <li>Decyzja sponsora: 1/271 (&lt;1%)</li> <li>Zakażenie COVID-19: 2/271 (1%)</li> <li>Inne: 6/271 (2%)</li> </ul> |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | TAK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2)                | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ogólne ryzyko błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| TROPICS-02                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) w ocenie niezależnej komisji oraz badacza,</li> <li>• Przżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji oraz badacza (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR),</li> <li>• Korzyść kliniczna/kontrola choroby (CBR, odsetek pacjentów z CR, PR lub stabilną chorobą trwającą co najmniej 6 mies. od randomizacji),</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) w ocenie niezależnej komisji oraz badacza,</li> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w ocenie niezależnej komisji,</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• Jakość życia</li> </ul> |
| <b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST 1.1</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 5.</li> <li>• Jakość życia: kwestionariusze EORTC-QLQ-C30, EuroQOL EQ-5D-5L, PRO-CTCAE</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Lokalizacja badania</b>                    | Badanie wieloośrodkowe (Belgia, Francja, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Sponsor badania</b>                        | Gilead Sciences                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

IA – analiza pośrednia; IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydyzacji in situ

a) Dane z publikacji Rugo 2023a.

b) Dane z raportu EMA.

c) Podana liczba wcześniejszych linii CTH została błędnie obliczona u niektórych pacjentów podczas badań przesiewowych. U 9 pacjentów stosowano mniej lub więcej wcześniejszych linii CTH niż określono w kryteriach włączenia do badania i zostali oni włączeni do populacji ITT.

d) Leki odnoszą się do dowolnego schematu leczenia, stosowanego w dowolnym momencie terapii raka piersi.

e) Dane z publikacji Tolaney 2023a.

f) Wczesny nawrót definiowany jako rozwój przerzutowej choroby, który wystąpił w ciągu 12-mies. od zakończenia chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej.



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                                                                              | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                                                                                                                        |                                     |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                       |                                                                                                                                                        | T                                   |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                               | Brak zaślepienia                                                                                                                                       | T                                   |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                              | Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem                                                                                            | N                                   |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | -                                                                                                                                                      | ND                                  |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | -                                                                                                                                                      | ND                                  |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                              | Analiza ITT                                                                                                                                            | T                                   |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | -                                                                                                                                                      | ND                                  |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                        | Niskie                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                        |                                     |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                       | Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 8% pacjentów odpowiednio w grupach SAC oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania | T                                   |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | -                                                                                                                                                      | ND                                  |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | -                                                                                                                                                      | ND                                  |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | -                                                                                                                                                      | N                                   |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                        | Niskie                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                        |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.                                               | N                                   |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                      | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób                                                              | N                                   |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepią                                                                                                         | N                                   |

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

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

## C.2. Badanie EVER-132-002

| EVER-132-002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SAC z CTH (GEM, KAP, WIN lub ERB) w populacji azjatyckiej</p> <p>Badanie w toku, dostępna do tej pory jedna analiza dla mediany okresu obserwacji 13,4 mies. (zakres 0,1–28,7); w grupie SAC:14,5 mies. (zakres 1,3–27,8); w grupie CTH 12,7 mies. (zakres 0,1–28,7); cut-off: 30 kwietnia 2023 roku)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony hormonowrażliwy, HER2-ujemny przerzutowy rak piersi; 3) Oporność lub nawrót po co najmniej 2 i nie więcej niż 4 wcześniejszych liniach chemioterapii systemowej w chorobie przerzutowej (terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa we wczesnym stadium choroby kwalifikowana jako jedna z wymaganych uprzednich linii leczenia, jeśli nastąpił wczesny nawrót choroby tzn. rozwój nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wystąpił w ciągu 12-mies. okresu leczenia uzupełniającego; terapia przerzutów do kości np. bifosfonianami lub denozumabem oraz hormonoterapia nie jest traktowana jako wcześniejsza terapia systemowa zaawansowanej choroby); 4) Wcześniejsze stosowanie taksanów oraz co najmniej jednego leczenia hormonalnego; 5) Możliwość stosowania jednej z opcji chemioterapii systemowej z ramienia CTH (GEM, KAP, WIN lub ERB); 6) Udokumentowana radiograficznie progresja choroby po ostatnio zastosowanym leczeniu; 7) Mierzalna zmiana nowotworowa (TK lub MRI) wg RECIST 1.1, choroba obejmująca wyłącznie kości jest niemierzalna i nie jest dozwolona; 8) Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby oraz nerek; 9) Potwierdzony brak ciąży lub karmienia piersią.</p> |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>1) Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora topoizomazy-1; 2) Przerzuty do OUN; 3) Obecność innego aktywnego nowotworu w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania; 4) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 5) Aktywna ciężka infekcja wymagająca zastosowania antybiotykoterapii w ciągu 7 dni przed 1. dniem 1. cyklu leczenia; 6) Jakakolwiek choroba, która w opinii badacza uniemożliwia wzięcie udziału w badaniu; 7) Znana nadwrażliwość lub nietolerancja któregośkolwiek z badanych leków lub substancji pomocniczych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| EVER-132-002                                                                       |                                             |            |                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| POPULACJA                                                                          |                                             |            |                                                                               |
| POPULACJA                                                                          |                                             | SAC        | CTH                                                                           |
| Liczebność grup                                                                    |                                             | 166        | 165, w tym:<br>ERB: 131 (79%)<br>WIN: 13 (8%)<br>GEM: 10 (6%)<br>KAP: 11 (7%) |
| Wiek w latach, mediana (zakres)                                                    |                                             | 53 (32–72) | 51 (28–79)                                                                    |
| Płeć żeńska (%)                                                                    |                                             | 100%       | 99%                                                                           |
| Rasa (%)                                                                           | Biała                                       | 0%         | 0%                                                                            |
|                                                                                    | Azjatycka                                   | 100%       | 100%                                                                          |
| Stan sprawności wg ECOG (%)                                                        | 0                                           | 20%        | 25%                                                                           |
|                                                                                    | 1                                           | 80%        | 75%                                                                           |
| Liczba poprzednich linii leczenia systemowego, mediana (zakres)                    |                                             | bd         | bd                                                                            |
| Liczba poprzednich linii leczenia systemowego (%)                                  | 2                                           | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | 3                                           | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | 4                                           | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | >4                                          | bd         | bd                                                                            |
| Rodzaj poprzedniej terapii (%)                                                     | Adiuwantowa                                 | 75%        | 72%                                                                           |
|                                                                                    | Neoadiuwantowa                              | 20%        | 16%                                                                           |
|                                                                                    | Leczenie choroby zaawansowanej/przerzutowej | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | Inna/ brak danych                           | bd         | bd                                                                            |
| Liczba poprzednich linii CTH, mediana (zakres)                                     |                                             | bd         | bd                                                                            |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego, mediana (zakres)       |                                             | 2 (1–4)    | 2 (1–4)                                                                       |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego (%)                     | 1                                           | 0%         | 0%                                                                            |
|                                                                                    | 2                                           | 56%        | 56%                                                                           |
|                                                                                    | 3                                           | 44%        | 44%                                                                           |
|                                                                                    | 4                                           |            |                                                                               |
| Wczesny nawrót (%)                                                                 | TAK                                         | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | NIE                                         | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | Brak danych                                 | bd         | bd                                                                            |
| Rodzaje terapii najczęściej stosowanej wcześniej w leczeniu raka przerzutowego (%) | Hormonoterapia                              | bd         | bd                                                                            |
|                                                                                    | Inhibitory CDK 4/6                          | 49%        | 49%                                                                           |
|                                                                                    | Terapia celowana                            | 37%        | 41%                                                                           |
|                                                                                    | Immunoterapia                               | 5%         | 7%                                                                            |
|                                                                                    | Chemioterapia                               | 100%       | 100%                                                                          |
| Stosowane wcześniej leki (%)                                                       | Antracykliny                                |            |                                                                               |

| EVER-132-002                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Najczęściej stosowane leki chemioterapeutyczne w leczeniu raka przerzutowego (%) | Kapecytabina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd  |
|                                                                                  | Paklitaksel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd  |
|                                                                                  | Erybulina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd  |
| Hormonoterapia w leczeniu raka przerzutowego przez ≥6 mies. (%)                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 79%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 76% |
| Wcześniejsza terapia z użyciem inhibitorów CDK 4/6 (%)                           | ≤12 mies.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 34%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 32% |
|                                                                                  | >12 mies.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 15%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16% |
|                                                                                  | Brak danych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ■                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ■   |
| Chemioterapia adiuwantowa/neoadiuwantowa (%)                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 72%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 72% |
| Lokalizacja przerzutów                                                           | Narządy trzewne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 88%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 89% |
|                                                                                  | Wątroba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd  |
| INTERWENCJA                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Schemat leczenia                                                                 | SAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CTH (GEM, KAP, WIN, ERB)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
| Dawkowanie                                                                       | SAC w dawce 10 mg/kg i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>GEM w dawce 800–1200 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia</li><li>KAP w dawce 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li><li>WIN w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu</li><li>ERB w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (mezylan erybuliny) lub 1,23 mg/m<sup>2</sup> (erybulina) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia<sup>a</sup></li></ul> |     |
| Okres leczenia                                                                   | Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (w ocenie badacza, zgodnej z kryteriami RECIST 1.1), nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o zaprzestaniu leczenia.*                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|                                                                                  | Mediana okresu leczenia (zakres): SAC: 5,1 mies. (0,03–24,9)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mediana okresu leczenia (zakres): CTH: 3,3 mies. (0,03–28,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
| Okres obserwacji                                                                 | Mediana okresu obserwacji: 13,4 mies. (zakres 0,1–28,7; cut-off: 30 kwietnia 2023 roku)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|                                                                                  | 14,5 mies. (zakres 1,3–27,8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 12,7 mies. (zakres 0,1–28,7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
| Kointerwencje                                                                    | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Uwagi                                                                            | Brak informacji o możliwym crossover pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)                                                 | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                                     | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| I-rzędowy punkt końcowy                                                          | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Randomizacja                                                                     | TAK, randomizacja blokowa (rozmiar bloku 4) 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w chorobie przerzutowej (TAK vs NIE). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS/IWRS |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Ukrycie kodu randomizacji                                                        | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Zaślepienie                                                                      | Brak. Badanie miało charakter otwarty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Metoda analizy wyników                                                           | Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci)<br>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |

## EVER-132-002

|                                              | Nieotrzymanie planowanego leczenia SAC:<br>1/166 (1%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nieotrzymanie planowanego leczenia CTH:<br>2/165 (1%)                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | Zaprzestanie terapii:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zaprzestanie terapii:                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Utrata z badania, n/N (%)                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 156/166 (94%)</li> <li>Progresja choroby: 134/166 (81%)</li> <li>Zgon: 1/166 (1%)</li> <li>Wycofanie zgody: 13/166 (8%)</li> <li>Zdarzenia niepożądane: 6/166 (4%)</li> <li>Inne: 2/166 (1%)*</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem: 152/165 (92%)</li> <li>Progresja choroby: 122/165 (74%)</li> <li>Naruszenie protokołu: 1/165 (1%)</li> <li>Zgon: 3/165 (2%)</li> <li>Wycofanie zgody: 13/165 (8%)</li> <li>Zdarzenia niepożądane: 6/165 (4%)</li> <li>Inne: 7/165 (4%)</li> </ul> |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | TAK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2)                | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                              | Ogólne ryzyko błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) w ocenie niezależnej komisji oraz badacza,</li> <li>Przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>Odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR) w ocenie niezależnej komisji,</li> <li>Korzyść kliniczna/kontrola choroby (CBR, odsetek pacjentów z CR, PR lub stabilną chorobą trwającą co najmniej 6 mies. od randomizacji),</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu),</li> <li>Bezpieczeństwo terapii,</li> <li>Jakość życia,</li> <li>Parametry farmakokinetyczne<sup>a</sup></li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Metody oceny stosowane w badaniu             | <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS, odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST 1.1</li> <li>Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 5.0</li> <li>Jakość życia: kwestionariusze EORTC-QLQ-C30, EuroQOL EQ-5D-5L, PRO-CTCAE<sup>a</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Lokalizacja badania                          | Badanie wieloośrodkowe (Chiny, Korea, Tajwan)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Sponsor badania                              | Gilead Sciences                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

Tabela 65.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EVER-132-002 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | EVER-132-002                                                                    |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                 |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                 |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | SAC Komparator: CTH                                                             |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                 |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaslepioną komisję |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |
| HR [95%CI] = 0,67 [0,52; 0,87]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                 |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem<br><input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy<br><input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania<br><input checked="" type="checkbox"/> <b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania<br><input type="checkbox"/> Protokół badania<br><input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)<br><input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)<br><input checked="" type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)<br><input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)<br><input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania<br><input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)<br><input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań<br><input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem |                                                                                 |

| Pytania                                                                                                               | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                               | Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w chorobie przerzutowej (TAK vs NIE). Alokacja do grup za pomocą IVRS/IWRS** | BI                                  |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | T                                   |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                  | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami                                                                                                                                                                                                                                                                 | N                                   |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Niskie                              |

| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                                                   | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                                                                                             |                                     |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                       |                                                                                                                             | T                                   |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                               | Brak zaślepienia                                                                                                            | T                                   |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                              | Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem                                                                 | N                                   |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | -                                                                                                                           | ND                                  |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | -                                                                                                                           | ND                                  |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                              | Analiza ITT                                                                                                                 | T                                   |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | -                                                                                                                           | ND                                  |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                             | Niskie                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                             |                                     |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                       | Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania** | T                                   |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | -                                                                                                                           | ND                                  |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | -                                                                                                                           | ND                                  |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | -                                                                                                                           | N                                   |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                             | Niskie                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                                                                                             |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.                    | N                                   |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                      | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób                                   | N                                   |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepią                                                                              | N                                   |

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

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

## Aneks D. Pozostałe wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02

### D.1. Zaprzeszanie terapii

Tabela 66.

Zaprzeszanie terapii dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza pośrednia i finalna; TROPiCS-02)

| Przyczyna zaprzestania terapii                     | SAC           | CTH           | SAC vs CTH         |                     |
|----------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|
|                                                    | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]        | RD/NNT [95% CI]     |
| Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies. <sup>a</sup> |               |               |                    |                     |
| Ogółem                                             | 259/268 (97%) | 247/249 (99%) | 0,97 [0,95; 0,999] | NNT = 40 [21; 770]  |
| Progresja choroby                                  | 217/268 (81%) | 199/249 (80%) | 1,01 [0,93; 1,10]  | 0,01 [-0,06; 0,08]  |
| AE                                                 | 18/268 (7%)   | 11/249 (4%)   | 1,52 [0,73; 3,15]  | 0,02 [-0,02; 0,06]  |
| Zgon                                               | 3/268 (1%)    | 2/249 (1%)    | 1,39 [0,23; 8,27]  | 0,003 [-0,01; 0,02] |
| Wycofanie zgody                                    | 10/268 (4%)   | 22/249 (9%)   |                    | ND                  |
| Opóźnienie w leczeniu o ponad 3 tyg.               | 5/268 (2%)    | 1/249 (<1%)   |                    | ND                  |
| Naruszenie protokołu                               | 1/258 (<1%)   | 3/249 (1%)    |                    | ND                  |
| Zakażenie COVID-19                                 | 0/268 (0%)    | 3/249 (1%)    |                    | ND                  |
| Inne przyczyny                                     | 5/268 (2%)    | 6/249 (2%)    |                    | ND                  |

a) Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a.

### D.2. Ekspozycja na leczenie

Tabela 67.

Ekspozycja na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Punkt końcowy                                       | SAC                       |                           | CTH |     |     |     |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                                                     | N = 268                   | Ogółem<br>N = 249         | ERB | WIN | GEM | KAP |
| Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies. <sup>a</sup>  |                           |                           |     |     |     |     |
| Liczba otrzymanych cykli leczenia; mediana (zakres) | bd                        | bd                        | bd  | bd  | bd  | bd  |
| Liczba otrzymanych dawek leku; mediana (zakres)     | bd                        | bd                        | bd  | bd  | bd  | bd  |
| Czas trwania leczenia; mediana [IQR]                | 13,8 mies.<br>[8,3; 19,8] | 10,7 mies.<br>[5,6; 18,3] | bd  | bd  | bd  | bd  |

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

a) Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a.

## D.3. Analizy w warstwach

### D.3.1. PFS

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych w ramach badania TROPiCS-02 nie stwierdzono interakcji pomiędzy zdefiniowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga SAC nad CTH dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 68, Wykres 23).

Tabela 68.

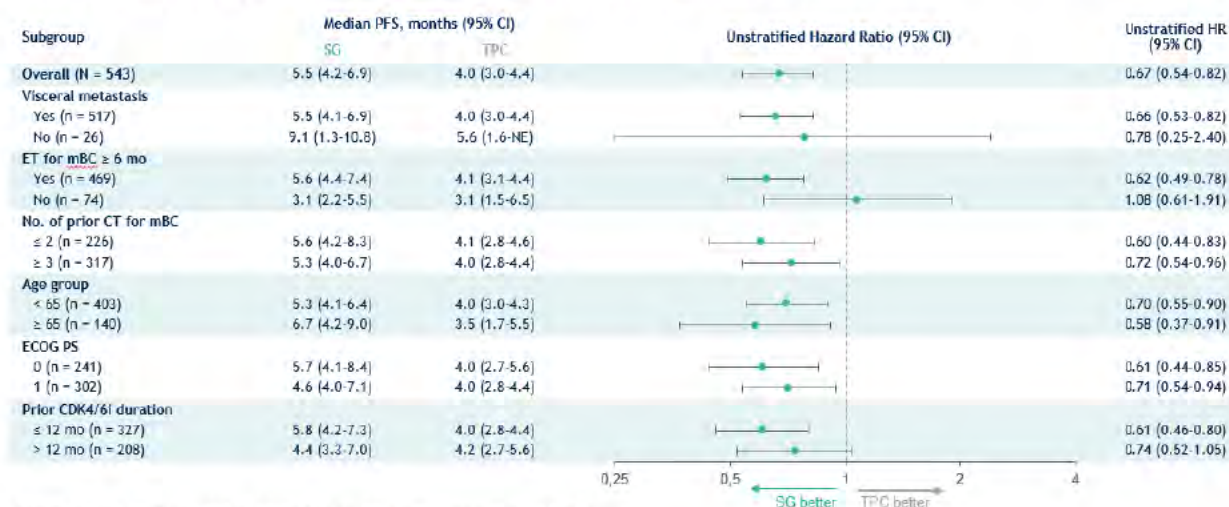
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Podgrupa                                                    |           | N   | SAC vs CTH        |                          |
|-------------------------------------------------------------|-----------|-----|-------------------|--------------------------|
|                                                             |           |     | HR [95% CI]       | Wartość p dla interakcji |
| Ogółem                                                      |           | 543 | 0,67 [0,54; 0,82] | x                        |
| Przerzuty do narządów trzewnych                             | TAK       | 517 | 0,66 [0,53; 0,82] | 0,775                    |
|                                                             | NIE       | 26  | 0,78 [0,25; 2,40] |                          |
| Hormonoterapia przez ≥6 mies. w leczeniu raka przerzutowego | TAK       | 469 | 0,62 [0,49; 0,78] | 0,077                    |
|                                                             | NIE       | 74  | 1,08 [0,61; 1,91] |                          |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego  | ≤2        | 226 | 0,60 [0,44; 0,83] | 0,410                    |
|                                                             | ≥3        | 317 | 0,72 [0,54; 0,96] |                          |
| Wiek                                                        | <65 lat   | 403 | 0,70 [0,55; 0,90] | 0,475                    |
|                                                             | ≥65 lat   | 140 | 0,58 [0,37; 0,91] |                          |
| Stan sprawności wg ECOG                                     | 0         | 241 | 0,61 [0,44; 0,85] | 0,494                    |
|                                                             | 1         | 302 | 0,71 [0,54; 0,94] |                          |
| Czas trwania terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6          | ≤12 mies. | 327 | 0,61 [0,46; 0,80] | 0,392                    |
|                                                             | >12 mies. | 208 | 0,74 [0,52; 1,05] |                          |

Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna). Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

**Wykres 23.**

**Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02)**



Źródło grafiki: Tolaney 2023a [31]. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

## D.3.2. OS

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych w ramach badania TROPiCS-02 w zdecydowanej większości zdefiniowanych podgrup nie stwierdzono interakcji pomiędzy nimi, co oznacza, że przewaga SAC nad CTH dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech. Wyjątek stanowią dwie zdefiniowane podgrupy, dla których stwierdzono interakcję, wyodrębnione na podstawie

- obecności lub braku przerzutów do narządów trzewnych oraz
- rodzaju chemioterapii stosowanej w grupie kontrolnej (ERB, KAP, GEM lub WIN; Tabela 69, Tabela 70, Wykres 24, Wykres 25).

W przypadku chemioterapii stosowanej w ramach grupy kontrolnej nie były to grupy, dla których zastosowano stratyfikację przy randomizacji. Powody różnic w skuteczności terapii w wyżej wymienionych podgrupach są trudne do interpretacji. Liczebność pacjentów w poszczególnych podgrupach wydaje się być zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat zróżnicowanej skuteczności SAC w podgrupach [35].

**Tabela 69.**

**Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)**

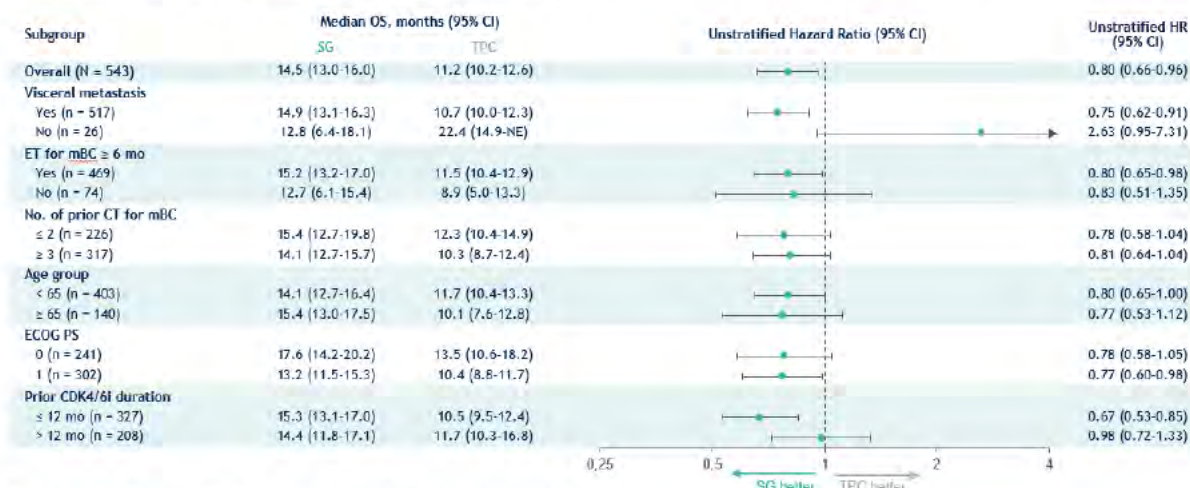
| Podgrupa                        | N   | SAC vs CTH        |                          |
|---------------------------------|-----|-------------------|--------------------------|
|                                 |     | HR [95% CI]       | Wartość p dla interakcji |
| Ogółem                          | 543 | 0,80 [0,66; 0,96] | x                        |
| Przerzuty do narządów trzewnych | TAK | 0,75 [0,62; 0,91] | 0,018                    |
|                                 | NIE | 2,63 [0,95; 7,31] |                          |

| Podgrupa                                                    | N         | SAC vs CTH        |                          |
|-------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|--------------------------|
|                                                             |           | HR [95% CI]       | Wartość p dla interakcji |
| Hormonoterapia przez ≥6 mies. w leczeniu raka przerzutowego | TAK       | 0,80 [0,65; 0,98] | 0,891                    |
|                                                             | NIE       | 0,83 [0,51; 1,35] |                          |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego  | ≤2        | 0,78 [0,58; 1,04] | 0,846                    |
|                                                             | ≥3        | 0,81 [0,64; 1,04] |                          |
| Wiek                                                        | <65 lat   | 0,80 [0,65; 1,00] | 0,864                    |
|                                                             | ≥65 lat   | 0,77 [0,53; 1,12] |                          |
| Stan sprawności wg ECOG                                     | 0         | 0,78 [0,58; 1,05] | 0,947                    |
|                                                             | 1         | 0,77 [0,60; 0,98] |                          |
| Czas trwania terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6          | ≤12 mies. | 0,67 [0,53; 0,85] | 0,054                    |
|                                                             | >12 mies. | 0,98 [0,72; 1,33] |                          |

Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna). Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

Wykres 24.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02)



Źródło grafiki: Tolaney 2023a [31]. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

Tabela 70.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

| Podgrupa                        | N              | SAC vs CTH        |                          |
|---------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|
|                                 |                | HR [95% CI]       | Wartość p dla interakcji |
| Ogółem                          | 543            | 0,80 [0,66; 0,98] | x                        |
| Rasa                            | Biała          | 0,79 [0,62; 1,01] | 0,840                    |
|                                 | Inna niż biała | 0,73 [0,35; 1,51] |                          |
| Przerzuty do narządów trzewnych | TAK            | 0,76 [0,62; 0,93] | 0,019                    |
|                                 | NIE            | 2,63 [0,95; 7,29] |                          |
| Hormonoterapia przez            | TAK            | 0,79 [0,64; 0,98] | 0,704                    |

| Podgrupa                                                   |           | N   | SAC vs CTH               |                          |
|------------------------------------------------------------|-----------|-----|--------------------------|--------------------------|
|                                                            |           |     | HR [95% CI]              | Wartość p dla interakcji |
| ≥6 mies. w leczeniu raka przerzutowego                     | NIE       | 74  | 0,88 [0,52; 1,47]        |                          |
| Liczba poprzednich linii CTH w leczeniu raka przerzutowego | ≤2        | 233 | 0,85 [0,62; 1,16]        | 0,550                    |
|                                                            | ≥3        | 310 | <b>0,75 [0,58; 0,98]</b> |                          |
| Wiek                                                       | <65 lat   | 403 | 0,81 [0,64; 1,02]        | 0,958                    |
|                                                            | ≥65 lat   | 140 | 0,80 [0,54; 1,19]        |                          |
| Stan sprawności wg ECOG                                    | 0         | 241 | 0,77 [0,56; 1,05]        | 0,851                    |
|                                                            | 1         | 302 | 0,80 [0,61; 1,03]        |                          |
| Czas trwania terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6         | ≤12 mies. | 327 | <b>0,68 [0,53; 0,88]</b> | 0,090                    |
|                                                            | >12 mies. | 208 | 0,98 [0,71; 1,37]        |                          |
| Wybór CTH przez badacza <sup>b</sup>                       | ERB       | 130 | 0,88 [0,68; 1,12]        | <b>0,011</b>             |
|                                                            | KAP       | 22  | 1,50 [0,86; 2,64]        |                          |
|                                                            | GEM       | 56  | 0,73 [0,52; 1,01]        |                          |
|                                                            | WIN       | 63  | <b>0,55 [0,40; 0,75]</b> |                          |
| Poziom ekspresji Trop-2 <sup>a</sup>                       | <100      | 192 | 0,75 [0,54; 1,04]        | 0,650                    |
|                                                            | ≥100      | 270 | 0,83 [0,62; 1,11]        |                          |

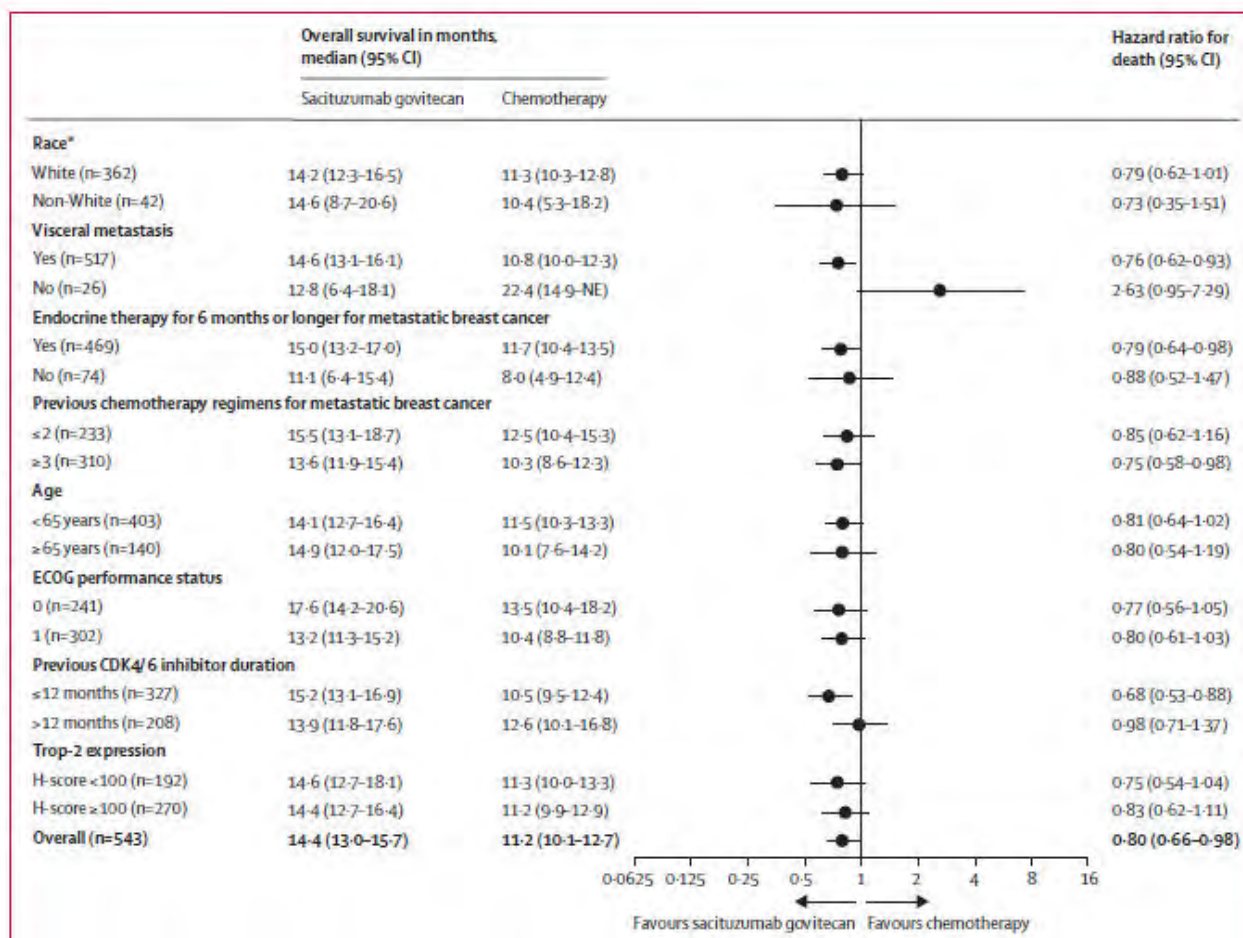
Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

a) Poziom ekspresji Trop-2 określony za pomocą bionowego współczynnika H (ang. *H-score*).

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

## Wykres 25.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPICS-02)



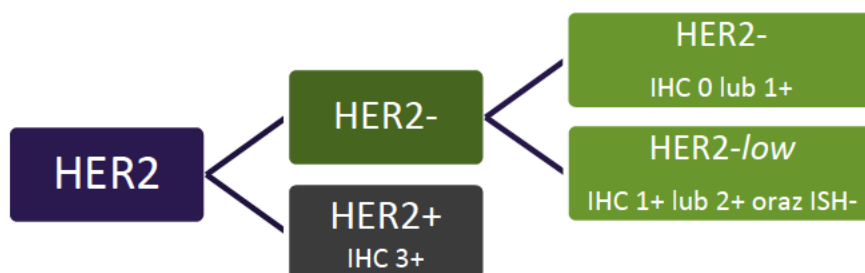
Źródło grafiki: Rugo 2023a [24]. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

#### D.4. Analiza w podgrupach pacjentów w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low)

Określenie HER2-low cechuje populację chorych z niską ekspresją HER2, a dokładniej ekspresją HER2 z wynikiem 1+ lub 2+ potwierdzonym metodą IHC przy jednoczesnym negatywnym wyniku dotyczącym ekspresji HER2 w badaniu metodą ISH. Aktualnie wytyczne praktyki klinicznej w raku piersi nie podają klasyfikacji wyodrębniającej tą grupę chorych, a chorzy z rakiem piersi HER2-low są klasyfikowani powszechnie do podtypu HER2- (Rysunek 5).

Rysunek 5.

Klasyfikacja podtypów raka piersi ze względu na ekspresję HER2 z uwzględnieniem podtypu HER2-low



IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydyzacji in situ

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki skuteczności SAC pochodzące z badania TROPiCS-02 w zależności od statusu ekspresji HER2-, czyli w podgrupach pacjentów:

- z wynikiem IHC0 oraz
- z wynikiem IHC1+ lub 2+ oraz ISH- (HER2-low).

W badaniu TROPiCS-02 populację stanowili pacjenci z co najmniej 1% badanych komórek wykazujących ekspresję receptorów hormonów steroidowych (HR+) oraz wynikiem IHC ≤2+ lub ISH-, a więc populacja obejmowała pacjentów z rakiem piersi HER2-low.

#### D.4.1. PFS

Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w obu analizowanych podgrupach (Tabela 71, Wykres 26). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy definiowanymi podgrupami (wartość p dla interakcji wyniosła 0,510), co oznacza, że przewaga SAC nad CTH dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od statusu ekspresji HER2-.

Tabela 71.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02)

| Populacja                                                | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH        |            |
|----------------------------------------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|-------------------|------------|
|                                                          | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI]        | Wartość p* |
| Ogółem                                                   | 272 | 5,5 mies. [4,2; 6,9] | 271 | 4,0 mies. [3,0; 4,4] | 0,65 [0,53; 0,81] | 0,0001     |
| HER2 IHC0                                                | 101 | 5,0 mies. [3,9; 7,2] | 116 | 3,4 mies. [1,8; 4,2] | 0,70 [0,51; 0,98] | bd         |
| HER2-low<br>(IHC1+ lub 2+ oraz<br>ISH-/niezweryfikowany) | 149 | 5,8 mies. [4,1; 8,4] | 134 | 4,2 mies. [2,8; 4,5] | 0,60 [0,44; 0,82] | bd         |

Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

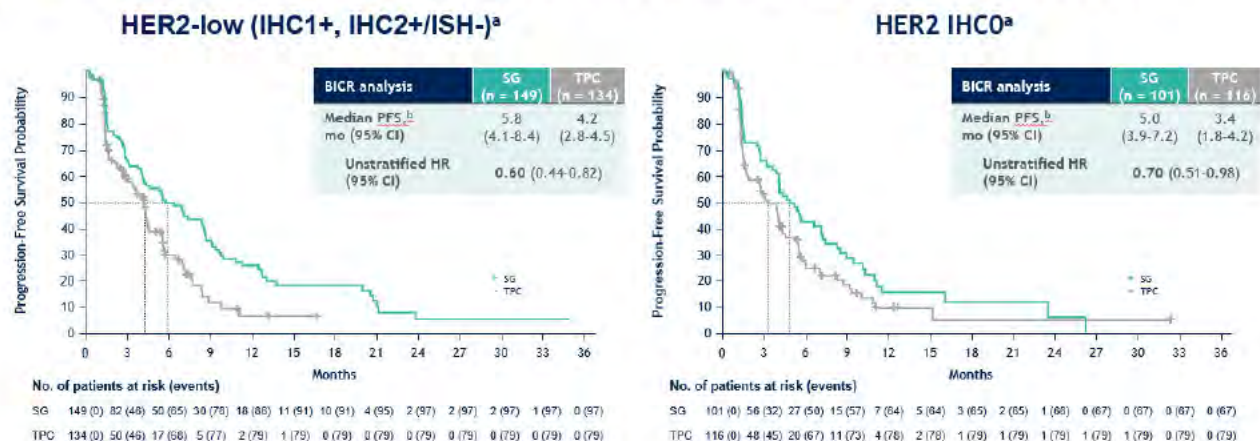
HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-/niezweryfikowany); IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydyzacji in situ

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. Wartość p dla interakcji wynosi: 0,510 (obliczenia własne).

Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna). Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

## Wykres 26.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low) (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02)



HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-); IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydacji in situ

Źródło grafiki: Tolaney 2023a [31]. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

## D.4.2. OS

Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie 25-procentową redukcją ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów HER2-low. Wśród pacjentów z wynikiem IHC0 nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy SAC i CTH, jednakże w grupie SAC obserwowano dłuższą medianę przeżycia w porównaniu z CTH (13,6 mies. vs 10,8 mies.; Tabela 72, Wykres 27).

Co ważne, nie stwierdzono interakcji pomiędzy zdefiniowanymi podgrupami (wartość p dla interakcji wyniosła 0,530), co oznacza, że przewaga SAC nad CTH dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od statusu ekspresji HER2-.

Tabela 72.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02)

| Populacja                            | SAC |                         | CTH |                         | SAC vs CTH                     |            |
|--------------------------------------|-----|-------------------------|-----|-------------------------|--------------------------------|------------|
|                                      | N   | Mediana [95% CI]        | N   | Mediana [95% CI]        | HR [95%CI]                     | Wartość p* |
| Ogółem                               | 272 | 14,5 mies. [13,0; 16,0] | 271 | 11,2 mies. [10,2; 12,6] | 0,79 [0,65; 0,95]              | 0,0133     |
| HER2 IHC0                            | 101 | 13,6 mies. [12,1; 16,0] | 116 | 10,8 mies. [9,2; 14,2]  | 0,85 [0,63; 1,14] <sup>a</sup> | bd         |
| HER2-low<br>(IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) | 149 | 15,4 mies. [13,5; 19,1] | 134 | 11,5 mies. [10,1; 12,9] | 0,75 [0,57; 0,97] <sup>b</sup> | bd         |

Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-); IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydacji in situ

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. Wartość p dla interakcji wynosi: 0,530 (obliczenia własne).

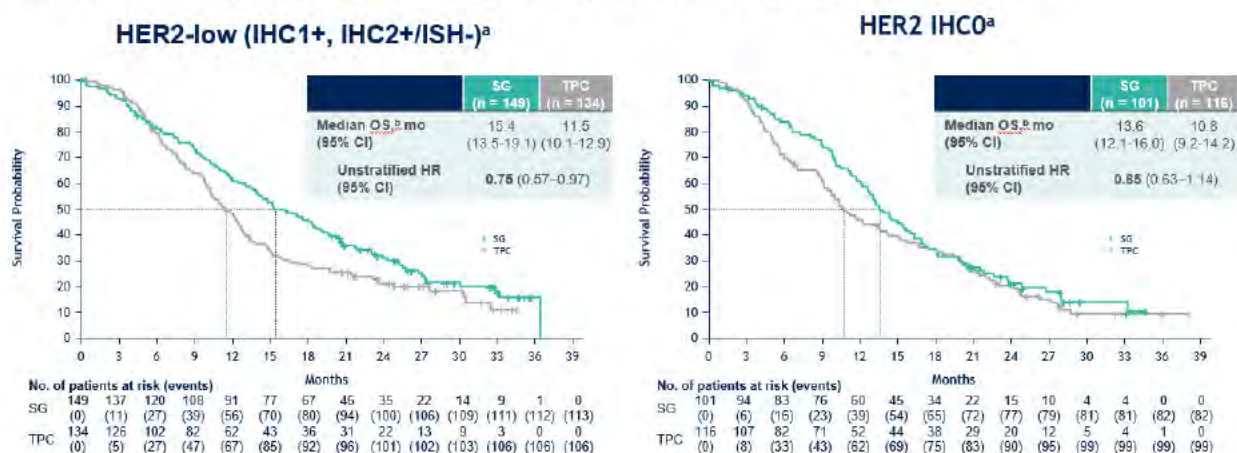
Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna). Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

a) HR [95%CI] = 0,86 [0,63; 1,13] zgodnie z publikacją Tesch 2023.

b) HR [95%CI] = 0,74 [0,57; 0,97] zgodnie z publikacją Tesch 2023.

## Wykres 27.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low) (analiza eksploracyjna; TROPiCS-02)



HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-); IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydizacji in situ

Źródło grafiki: Tolaney 2023a [31]. Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.

### D.4.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (26% vs 12%) oraz uzyskania korzyści klinicznej (38% vs 19%) w subpopulacji pacjentów HER2-low. Wśród pacjentów z wynikiem IHC0 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy SAC i CTH odnośnie do uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa utrzymania stabilnej choroby (55% vs 34%; Tabela 73). W obu analizowanych subpopulacjach, w grupie SAC odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu kontrolnym CTH (Tabela 74).

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy definiowanymi podgrupami odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (wartość p dla interakcji wyniosła 0,105) oraz uzyskania korzyści klinicznej (wartość p dla interakcji wyniosła 0,314), co oznacza, że przewaga SAC nad CTH dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od statusu ekspresji HER2-.

Tabela 73.

Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPiCS-02)

| Punkt końcowy                      | Populacja                                      | SAC          | CTH          | SAC vs CTH                                                 |                    |
|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                    |                                                | n/N (%)      | n/N (%)      | RR/OR [95% CI]                                             | RD/NNT [95% CI]    |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) | Ogółem                                         | 57/272 (21%) | 38/271 (14%) | 1,49 [1,03; 2,17]<br>OR = 1,63 [1,04; 2,55] <sup>b,c</sup> | NNT = 15 [8; 176]  |
|                                    | HER2 IHC0 <sup>a</sup>                         | 16/101 (16%) | 17/116 (15%) | 1,08 [0,58; 2,03]                                          | 0,01 [-0,08; 0,11] |
|                                    | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>a</sup> | 38/149 (26%) | 16/134 (12%) | 2,14 [1,25; 3,65]<br>OR = 2,52 [1,33; 4,78] <sup>b,c</sup> | NNT = 8 [5; 22]    |

| Punkt końcowy                                        | Populacja                                      | SAC           | CTH           | SAC vs CTH                                                 |                     |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                      |                                                | n/N (%)       | n/N (%)       | RR/OR [95% CI]                                             | RD/NNT [95% CI]     |
| Całkowita odpowiedź (CR)                             | Ogółem                                         | 2/272 (1%)    | 0/271 (0%)    | 2,99 [0,12; 73,05]                                         | 0,004 [-0,01; 0,01] |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 0/101 (0%)    | 0/116 (0%)    | ND                                                         |                     |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 2/149 (1%)    | 0/134 (0%)    | 4,50 [0,22; 92,90]                                         | 0,01 [-0,01; 0,04]  |
| Częściowa odpowiedź (PR)                             | Ogółem                                         | 55/272 (20%)  | 38/271 (14%)  | 1,44 [0,99; 2,10]                                          | 0,06 [-0,001; 0,13] |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 16/101 (16%)  | 17/116 (15%)  | 1,08 [0,58; 2,03]                                          | 0,01 [-0,08; 0,11]  |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 36/149 (24%)  | 16/134 (12%)  | 2,02 [1,18; 3,47]                                          | NNT = 9 [5; 30]     |
| Stabilna choroba (SDi) <sup>d</sup>                  | Ogółem                                         | 142/272 (52%) | 106/271 (39%) | 1,33 [1,11; 1,61]                                          | NNT = 8 [5; 21]     |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 56/101 (55%)  | 39/116 (34%)  | 1,65 [1,21; 2,25]                                          | NNT = 5 [3; 12]     |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 73/149 (49%)  | 61/134 (46%)  | 1,08 [0,84; 1,38]                                          | 0,03 [-0,08; 0,15]  |
| Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.               | Ogółem                                         | 35/272 (13%)  | 21/271 (8%)   | 1,66 [0,99; 2,78]                                          | 0,05 [0,0002; 0,10] |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 15/101 (15%)  | 8/116 (7%)    | 2,15 [0,95; 4,87]                                          | 0,08 [-0,004; 0,16] |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 18/149 (12%)  | 10/134 (7%)   | 1,62 [0,77; 3,38]                                          | 0,05 [-0,02; 0,11]  |
| Wskaźnik korzyści klinicznej <sup>e</sup>            | Ogółem                                         | 92/272 (34%)  | 59/271 (22%)  | 1,55 [1,17; 2,06]<br>OR = 1,84 [1,25; 2,69] <sup>b,c</sup> | NNT = 9 [6; 22]     |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 31/101 (31%)  | 25/116 (22%)  | 1,42 [0,90; 2,24]                                          | 0,09 [-0,03; 0,21]  |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 56/149 (38%)  | 26/134 (19%)  | 1,94 [1,30; 2,90]                                          | NNT = 6 [4; 13]     |
| Progresja choroby (PD)                               | Ogółem                                         | 58/272 (21%)  | 76/271 (28%)  | 0,76 [0,56; 1,02]                                          | -0,07 [-0,14; 0,01] |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 23/101 (23%)  | 38/116 (33%)  | 0,70 [0,45; 1,08]                                          | -0,10 [-0,22; 0,02] |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 29/149 (19%)  | 36/134 (27%)  | 0,72 [0,47; 1,11]                                          | -0,07 [-0,17; 0,02] |
| Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi | Ogółem                                         | 15/272 (6%)   | 51/271 (19%)  | ND                                                         |                     |
|                                                      | HER2 IHC0 <sup>b</sup>                         | 6/101 (6%)    | 22/116 (19%)  | ND                                                         |                     |
|                                                      | HER2-low (IHC1+ lub 2+ oraz ISH-) <sup>b</sup> | 9/149 (6%)    | 21/134 (16%)  | ND                                                         |                     |

Mediana okresu obserwacji: 10,2 mies.

HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-/niezwyfikowany); IHC – badanie immunohistochemiczne; ISH – badanie metodą hybrydizacji in situ

Wartość p dla interakcji (obliczenia własne) wynosi: ORR 0,105; PR 0,140; SDi 0,036; SDi przez ≥ 6 mies. 0,614; wskaźnik korzyści klinicznej 0,314, PD 0,928.

a) Dane pochodzą z publikacji Schmid 2022. Analiza post-hoc. Mediana okresu obserwacji: 10,2 mies.

b) Dane pochodzą z publikacji Clinical Care Options 2022. Analiza post-hoc. Mediana okresu obserwacji: 10,2 mies.

c) Wartość raportowana przez autorów badania.

- d) Definiowana jako pozytywny punkt końcowy.  
e) Definiowany jako CR + PR + SDi przez  $\geq 6$  mies.

Tabela 74.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low; TROPICS-02)

| Populacja                                            | SAC |                      | CTH |                      | SAC vs CTH |            |
|------------------------------------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------------|------------|
|                                                      | N   | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]     | HR [95%CI] | Wartość p* |
| Ogółem                                               | 57  | 7,4 mies. [6,5; 8,6] | 38  | 5,6 mies. [3,8; 7,9] | bd         | bd         |
| HER2 IHC0 <sup>a</sup>                               | 16  | 8,1 mies. [4,1; NE]  | 17  | 6,1 mies. [2,8; 8,3] | bd         | bd         |
| HER2-low<br>(IHC1+ lub 2+ oraz<br>ISH-) <sup>a</sup> | 38  | 7,4 mies. [5,8; 8,9] | 16  | 4,1 mies. [2,8; 6,1] | bd         | bd         |

Mediana okresu obserwacji: 10,2 mies.

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

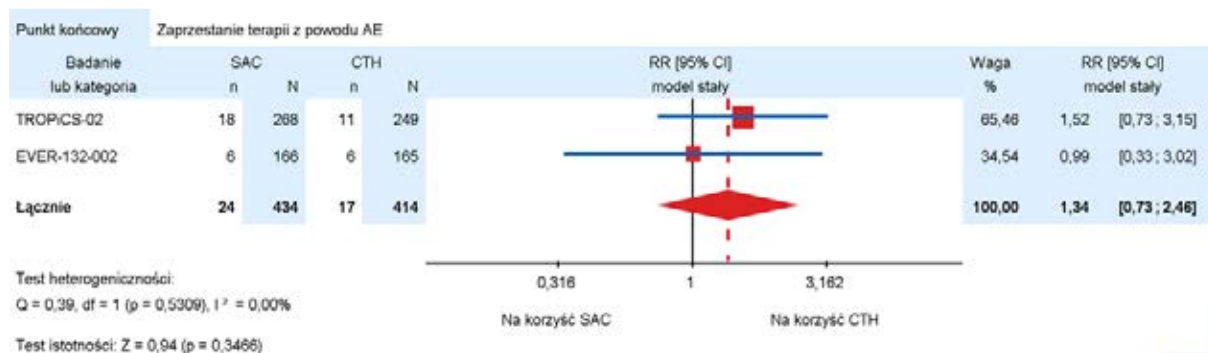
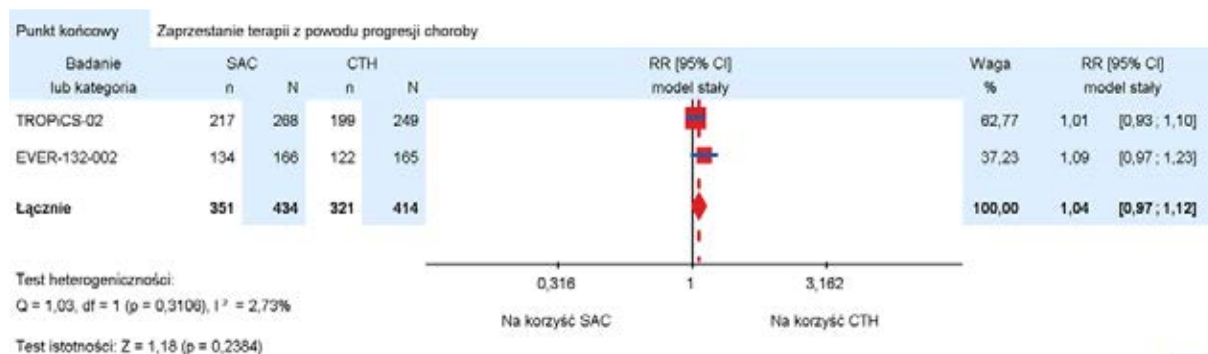
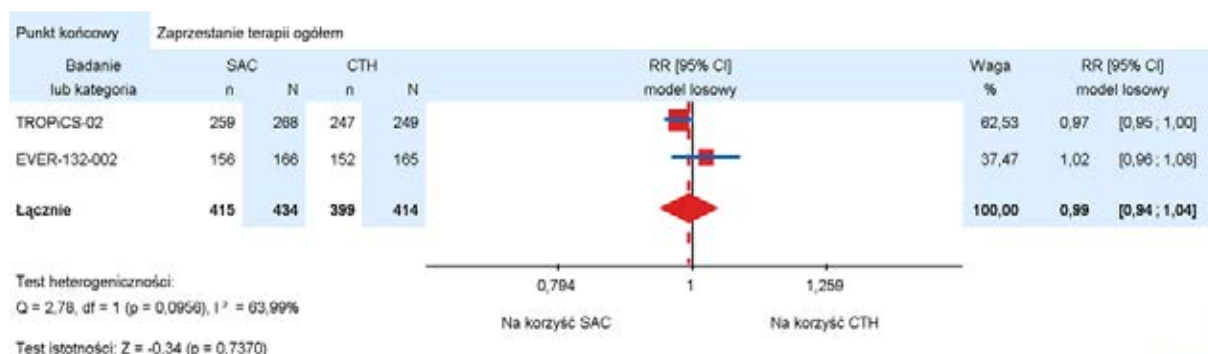
\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

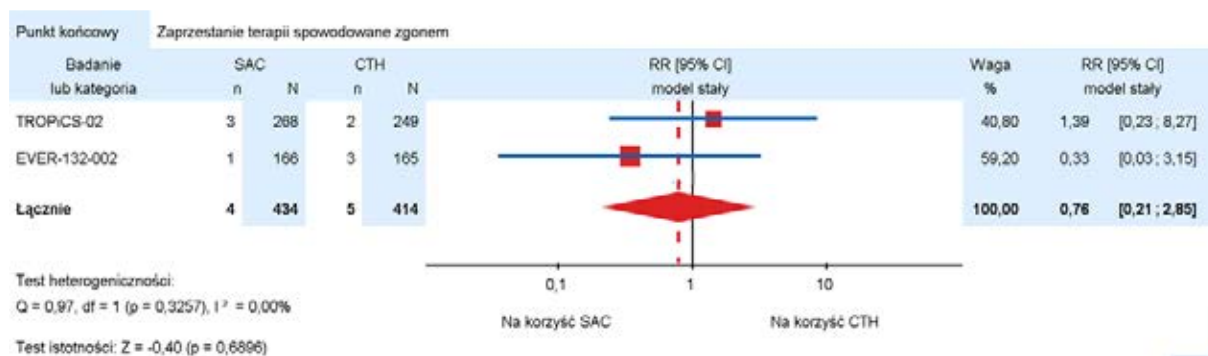
a) Dane pochodzą z publikacji Clinical Care Options 2022. Analiza post-hoc. Mediana okresu obserwacji: 10,2 mies.

## Aneks E. Forest-plot dla metaanaliz

Poniżej przedstawiono forest-plot dla metaanaliz przeprowadzonych przez autorów niniejszej analizy.

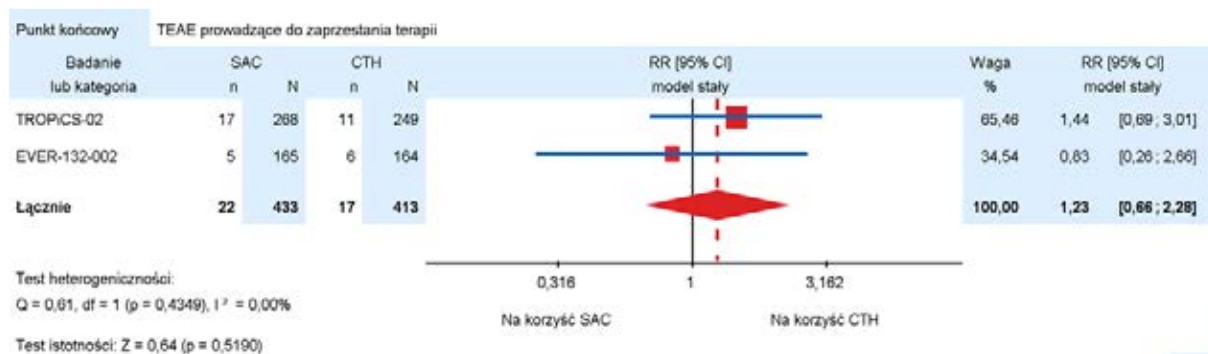
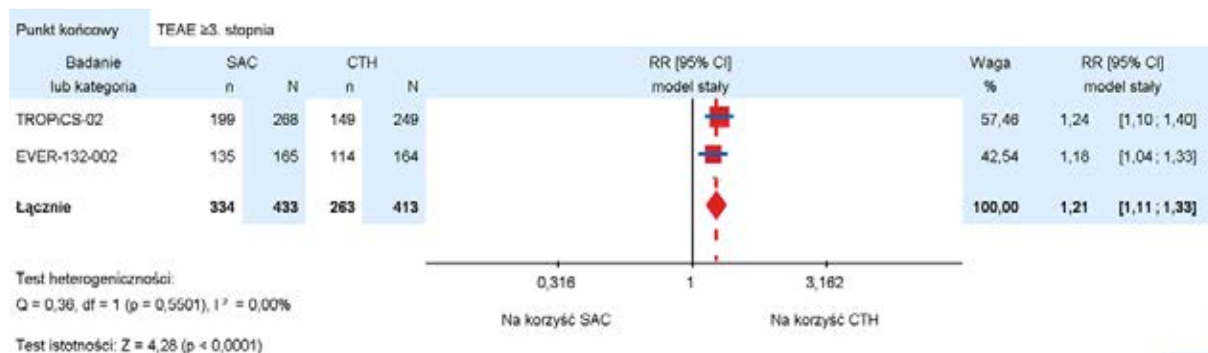
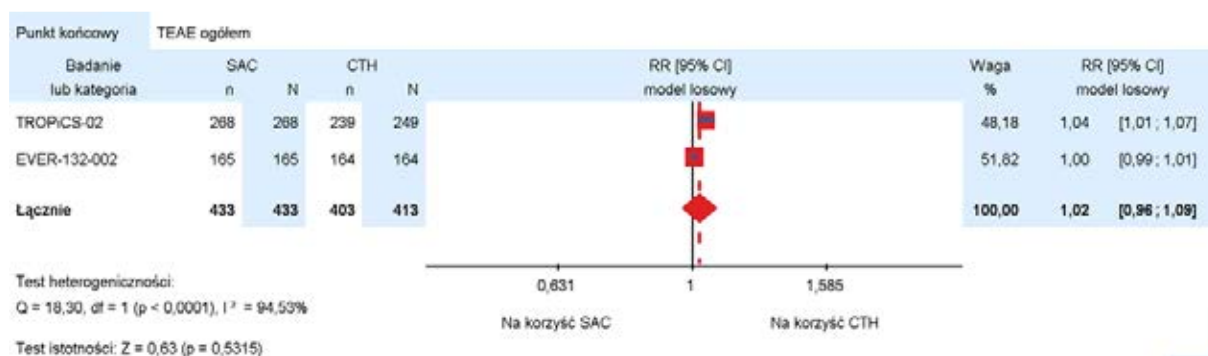
### E.1. Zaprzeszanie terapii

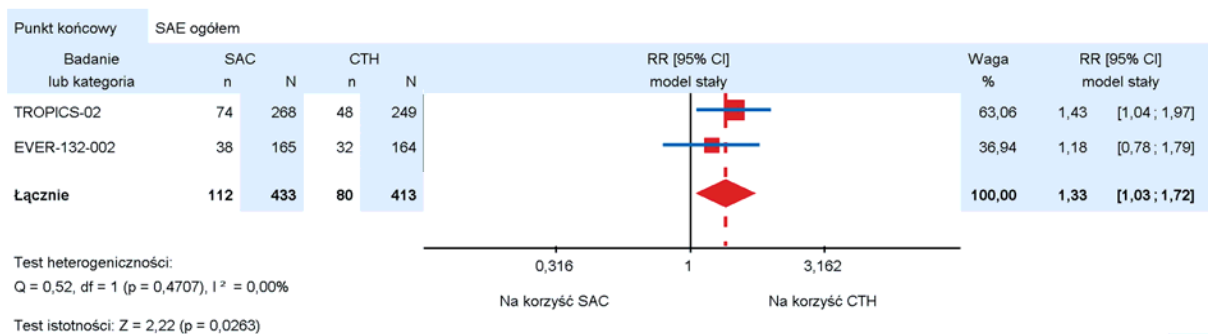
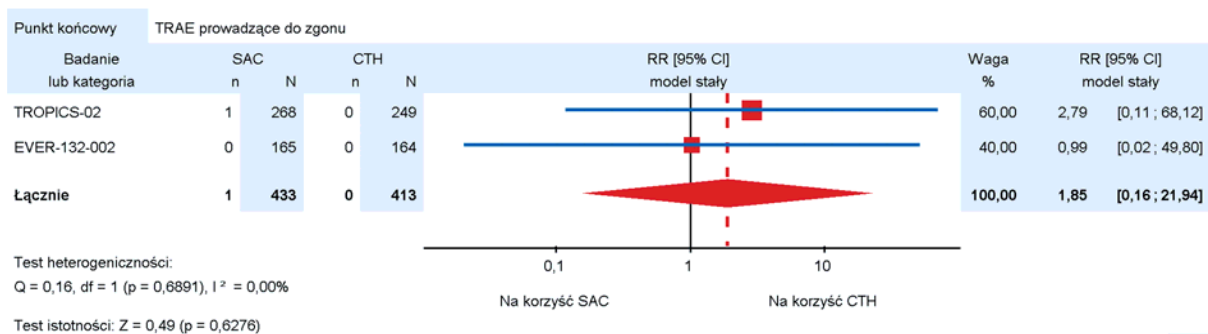
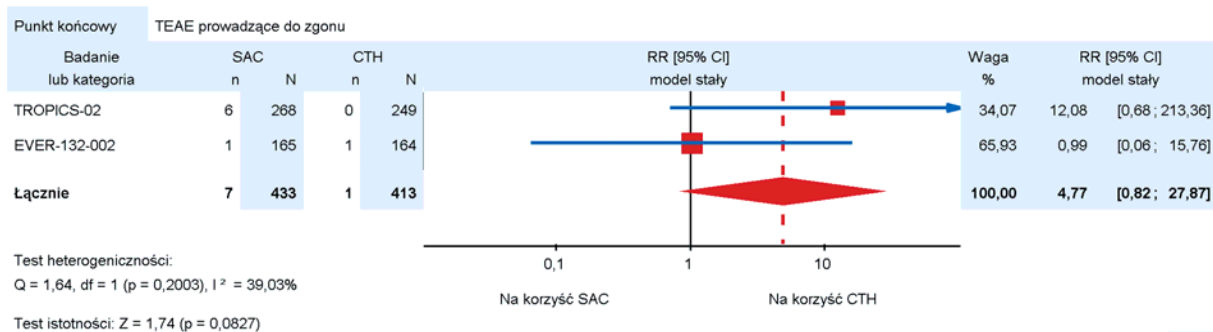
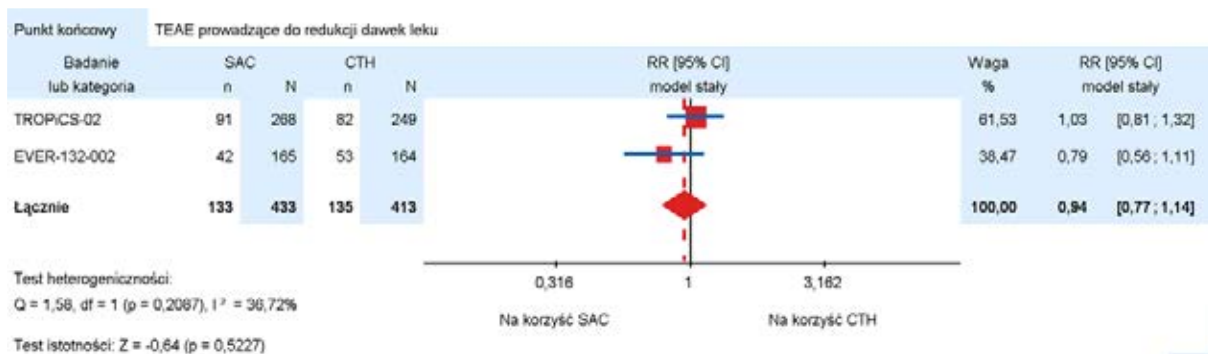




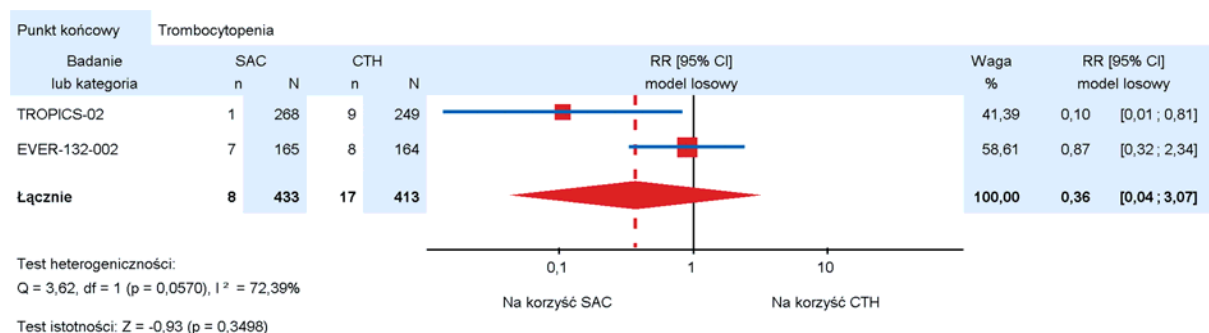
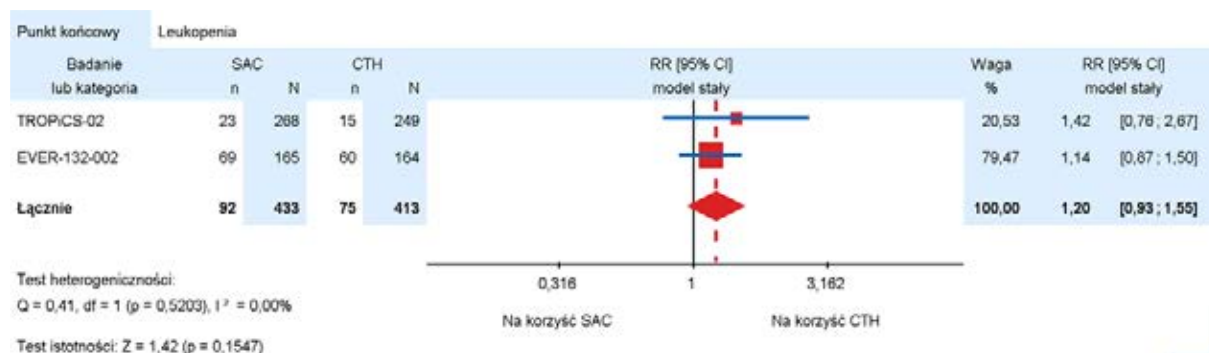
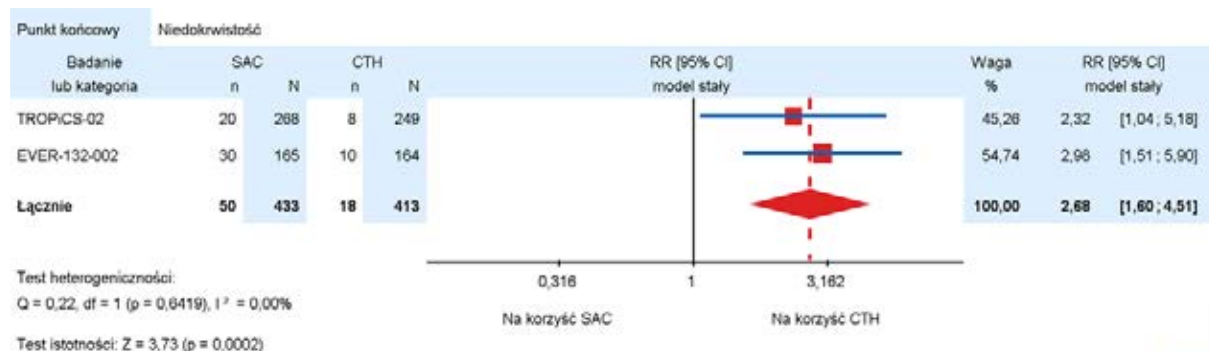
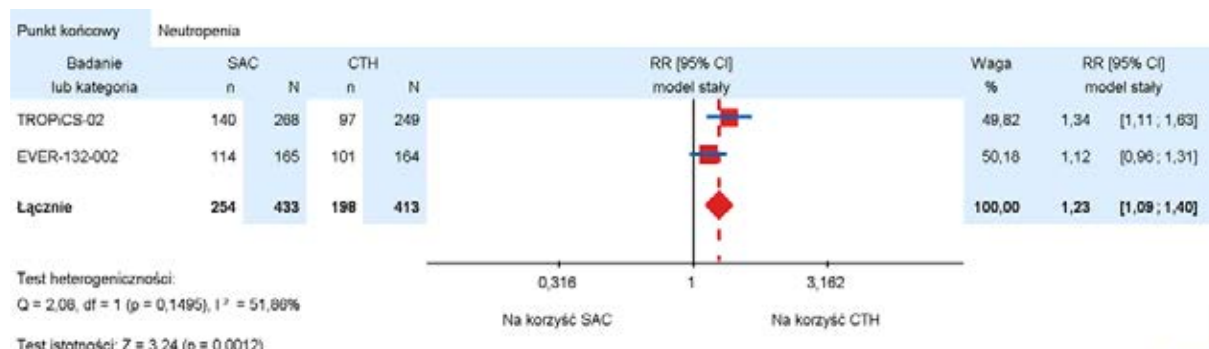
## E.2. Zdarzenia niepożądane

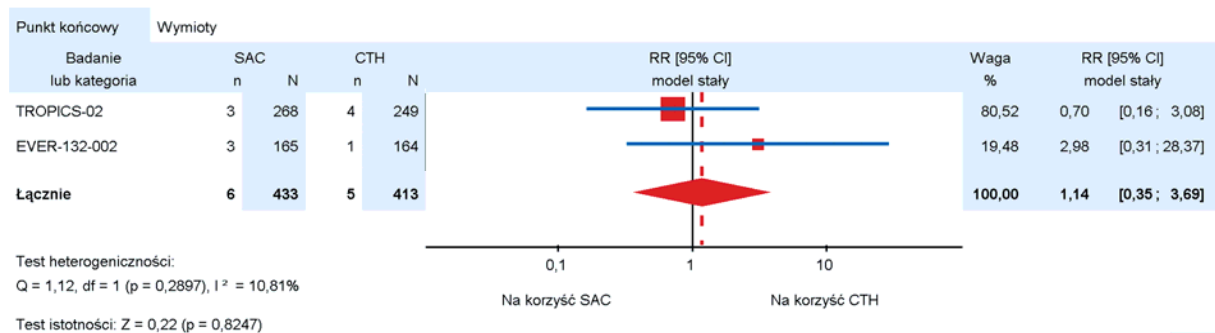
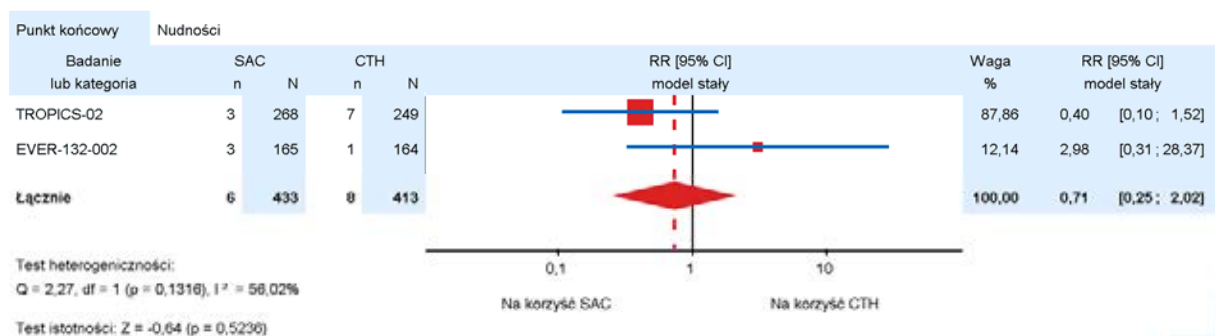
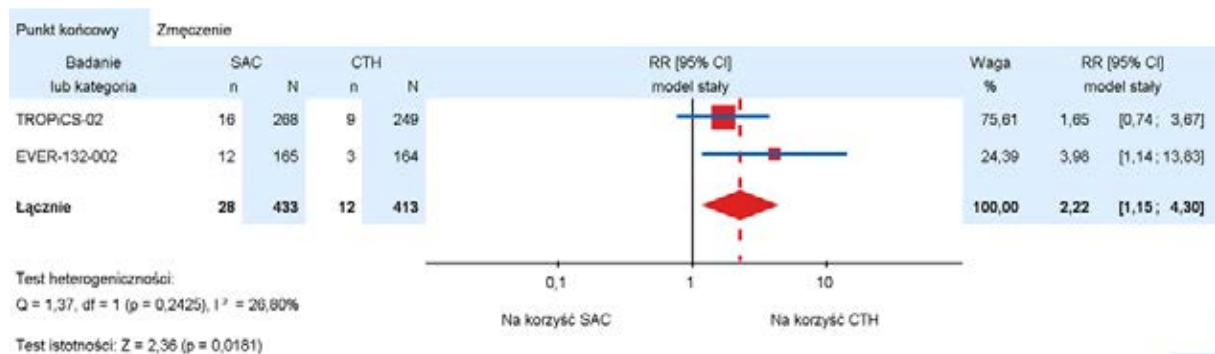
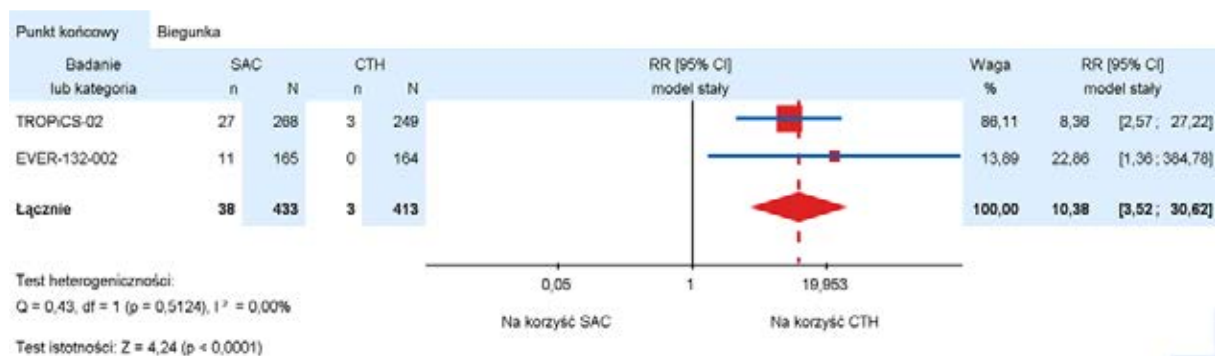
### E.2.1. Bezpieczeństwo terapii ogółem

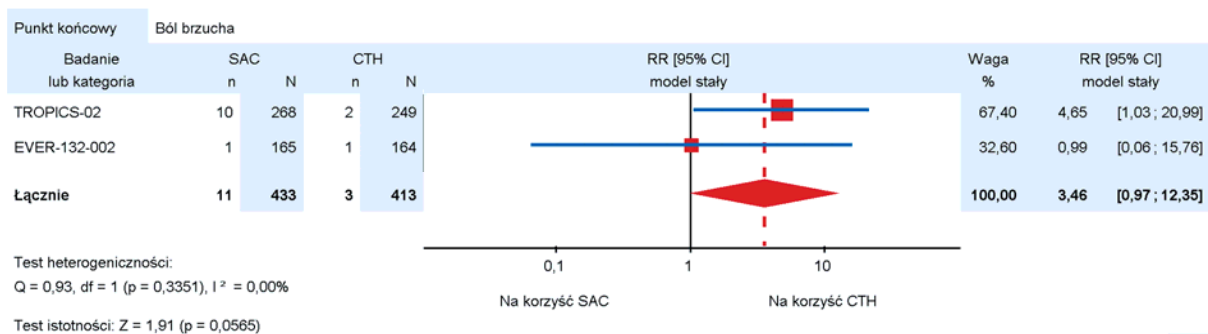
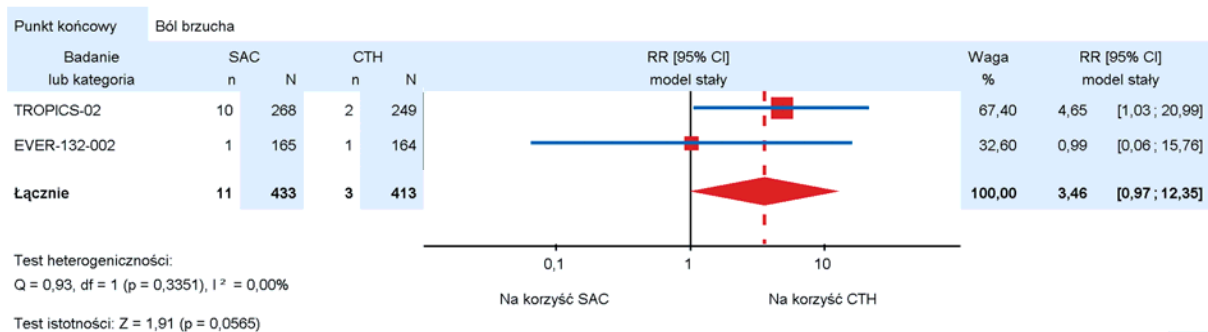
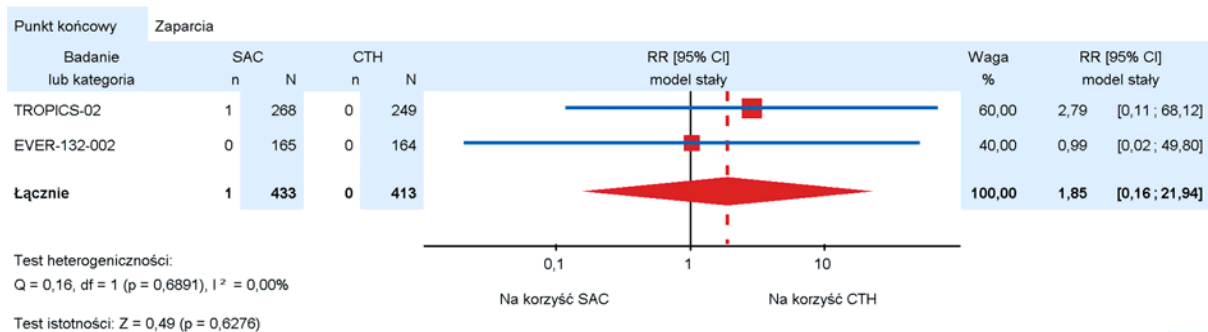
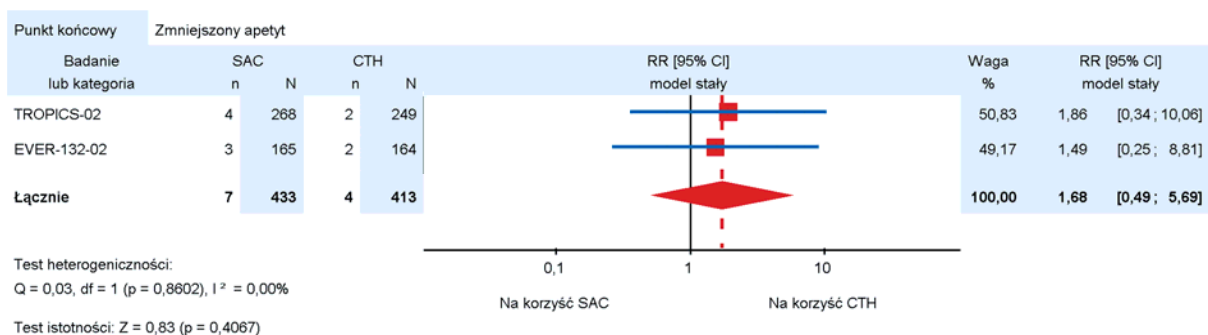




## E.2.2. TEAE ≥3. stopnia







[REDACTED]

[REDACTED]

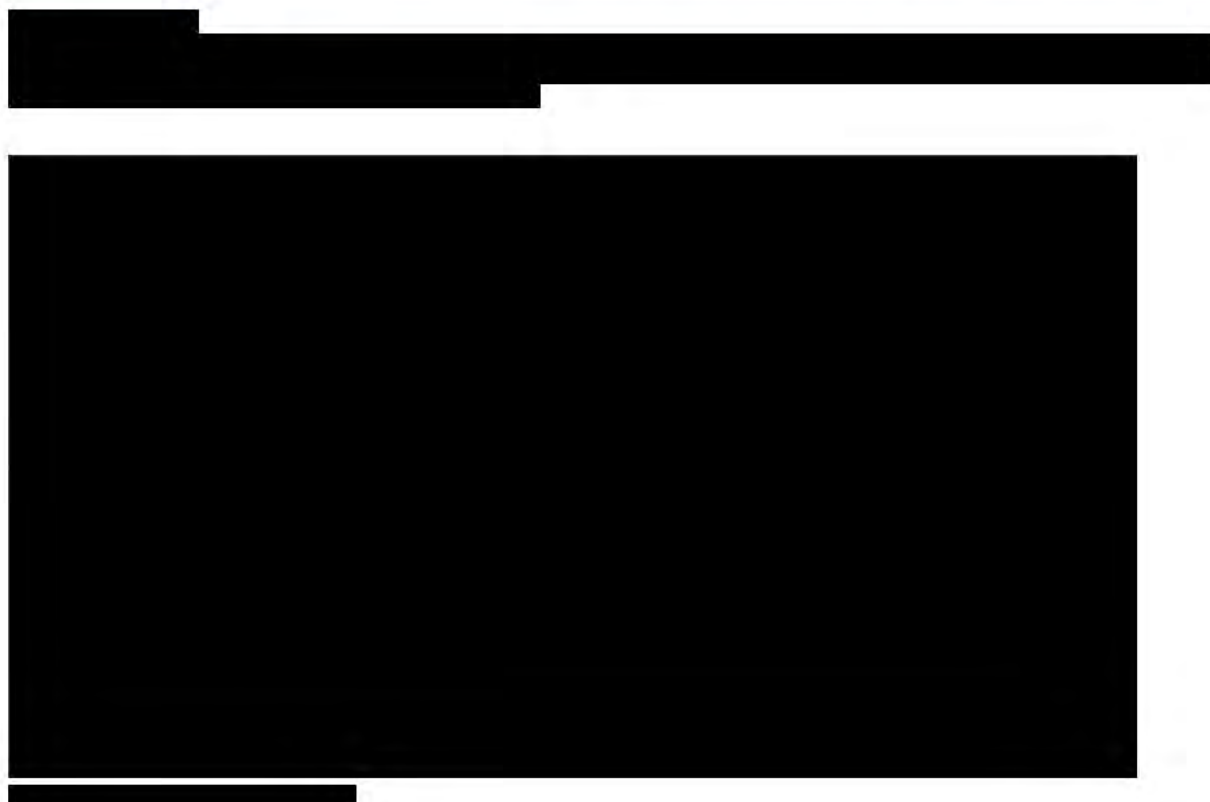
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

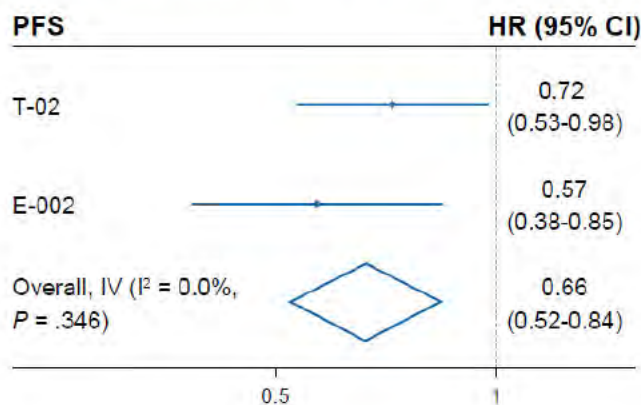
|            |  |            |            |  |            |
|------------|--|------------|------------|--|------------|
| [REDACTED] |  | [REDACTED] | [REDACTED] |  | [REDACTED] |
| [REDACTED] |  | [REDACTED] | [REDACTED] |  | [REDACTED] |
| [REDACTED] |  | [REDACTED] | [REDACTED] |  | [REDACTED] |
| [REDACTED] |  | [REDACTED] | [REDACTED] |  | [REDACTED] |
| [REDACTED] |  |            | [REDACTED] |  |            |
| [REDACTED] |  | [REDACTED] | [REDACTED] |  | [REDACTED] |
| [REDACTED] |  | [REDACTED] | [REDACTED] |  | [REDACTED] |

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



Wykres 29.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)



Źródło grafiki: Gluz 2024a [38].

## F.2. Przeżycie całkowite

Tabela 76.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)

| Badanie                 | Mediana okresu obserwacji | SAC vs CTH        |             |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|-------------|
|                         |                           | HR [95%CI]        | Wartość p** |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup> | 12,8 mies.                | 0,79 [0,65; 0,95] | 0,0133      |

| Badanie                                  | Mediana okresu obserwacji | SAC vs CTH        |             |
|------------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------|
|                                          |                           | HR [95%CI]        | Wartość p** |
| EVER-132-002 <sup>b</sup>                | 13,4 mies.                | bd                | bd          |
| Metaanaliza                              |                           |                   |             |
| Kumulacja pacjentów z badań <sup>c</sup> | x                         | 0,65 [0,53; 0,80] | <0,001      |
| Metaanaliza <sup>c</sup>                 | x                         | 0,68 [0,55; 0,84] | <0,001      |
|                                          |                           |                   |             |
|                                          |                           |                   |             |

IPTW – ang. *Inverse Propensity Treatment Weighting*

\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

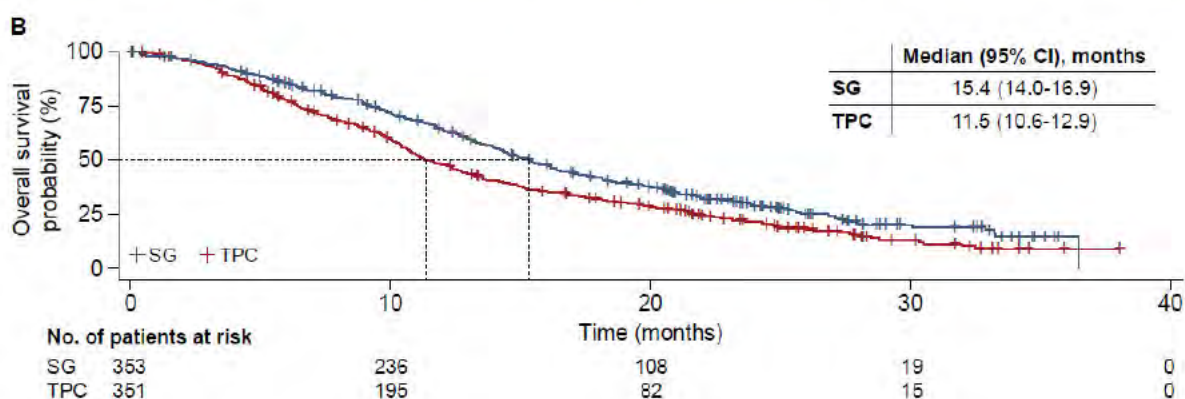
a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna, najdłuższy dostępny okres obserwacji).

b) Dane pochodzą z publikacji Xu 2024.

c) Dane pochodzą z publikacji Gluz 2024a.

## Wykres 30.

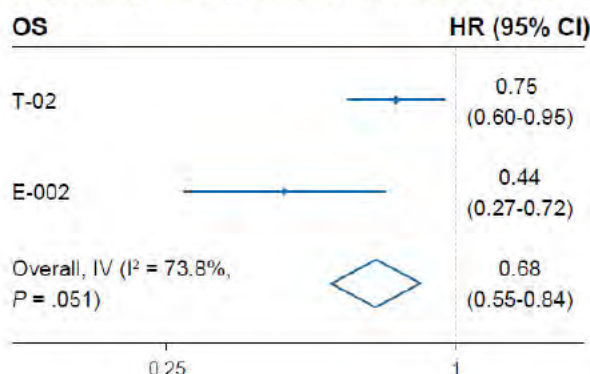
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPICS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6; kumulacja pacjentów z badań)



Źródło grafiki: Gluz 2024a [38].

## Wykres 31.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPICS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)



Źródło grafiki: Gluz 2024a [38].



F.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 77.  
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-  
(metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)

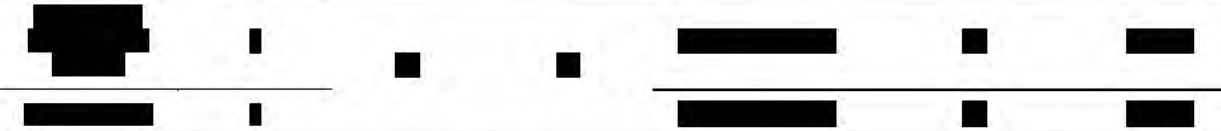
| Badanie                   | Mediana<br>okresu<br>obserwacji | SAC          | CTH          | SAC vs CTH        |                   |                |
|---------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|----------------|
|                           |                                 | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95%CI]        | RD/NNT [95% CI]   | Wartość<br>p** |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>   | 12,8 mies.                      | 58/272 (21%) | 38/271 (14%) | 1,52 [1,05; 2,21] | NNT = 14 [8; 110] | bd             |
| EVER-132-002 <sup>b</sup> | 13,4 mies.                      | bd           | bd           | bd                | bd                | bd             |
| Metaanaliza               |                                 |              |              |                   |                   |                |
|                           |                                 |              |              |                   |                   |                |
|                           |                                 |              |              |                   |                   |                |

IPTW – ang. *Inverse Propensity Treatment Weighting*  
\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.  
a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna, najdłuższy dostępny okres obserwacji).  
b) Dane pochodzą z publikacji Xu 2024.



Tabela 78.

Wskaźnik korzyści klinicznej dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)

| Badanie                                                                            | Mediana okresu obserwacji | SAC          | CTH          | SAC vs CTH        |              |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|-------------|
|                                                                                    |                           | n/N (%)      | n/N (%)      | RR [95%CI]        | NNT [95% CI] | Wartość p** |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>                                                            | 12,8 mies.                | 92/272 (34%) | 60/271 (22%) | 1,53 [1,16; 2,02] | 9 [6; 24]    | bd          |
| EVER-132-002 <sup>b</sup>                                                          | 13,4 mies.                | bd           | bd           | bd                | bd           | bd          |
| Metaanaliza                                                                        |                           |              |              |                   |              |             |
|  |                           |              |              |                   |              |             |

Wskaźnik korzyści klinicznej definiowany jako CR + PR + SDi przez ≥ 6 mies.

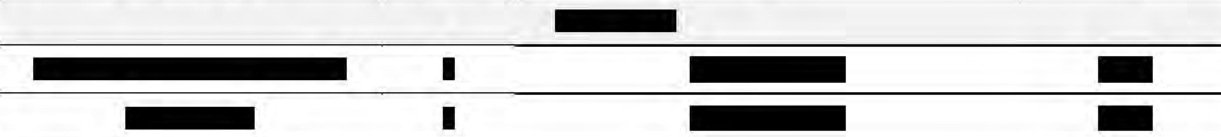
\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna, najdłuższy dostępny okres obserwacji).

b) Dane pochodzą z publikacji Xu 2024.

Tabela 79.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (metaanaliza TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 w populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6)

| Badanie                                                                              | Mediana okresu obserwacji | SAC vs CTH |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------|-------------|
|                                                                                      |                           | HR [95%CI] | Wartość p** |
| TROPiCS-02 <sup>a</sup>                                                              | 12,8 mies.                | bd         | bd          |
| EVER-132-002 <sup>b</sup>                                                            | 13,4 mies.                | bd         | bd          |
| Metaanaliza                                                                          |                           |            |             |
|  |                           |            |             |

\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna, najdłuższy dostępny okres obserwacji).

b) Dane pochodzą z publikacji Xu 2024.

[illegible]

A – cenzurowanie w momencie zgonu (ang. death as censored); B – zgon traktowany jako istotne klinicznie pogorszenie (ang. death as event)

\_\_\_\_\_

HTA Consulting 2025 ([www.hta.pl](http://www.hta.pl)) Strona 159





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

\_\_\_\_\_

# Aneks G. Formularze do oceny wiarygodności badań

## G.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

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

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

| Pytania                                                                                                                                                         | Komentarz | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                              |           |                                     |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? |           |                                     |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?   |           |                                     |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?     |           |                                     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                              |           |                                     |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                                |           |                                     |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?                       |           |                                     |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                            |           |                                     |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                          |           |                                     |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                          |           |                                     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                              |           |                                     |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</b>                                                                                                                                     |           |                                     |

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

## G.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 87.

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

| Pytanie                                                                            | Odpowiedź                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? |                              |
| „Tak” jeśli:                                                                       |                              |
| <input type="checkbox"/> Populacja                                                 | <input type="checkbox"/> Tak |
| <input type="checkbox"/> Interwencja                                               | <input type="checkbox"/> Nie |
| <input type="checkbox"/> Komparator                                                |                              |
| <input type="checkbox"/> Punkty końcowe                                            |                              |
| Opcjonalnie (rekomendowane)                                                        |                              |
| <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji ( <i>follow-up</i> )   |                              |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Odpowiedź                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b><br/>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b><br/>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul> |
| <p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                 |
| <p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul> |
| <p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                 |
| <p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                 |
| <p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul> |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Odpowiedź                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                        |
| <p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul> <p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul> |
| <p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                                                        |
| <p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul> <p><b>NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>                                      |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Odpowiedź                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul> |
| <p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                   |
| <p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                   |
| <p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</li> </ul>                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul> |
| <p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                   |

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