

Warszawa dn. 16.06.2025

Sz. P.

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 8 maja 2025 r. znak OT.423.1.26.2025.10.PB– lek Trodelvy, zlecenie nr 50/2025 w BIP

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 8 maja 2025 roku znak: OT.423.1.26.2025.10.PB, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)“:

•Trodelvy, sacituzumabum govitecanum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, kod GTIN: 05391507146816,

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. Aktualność przedstawionej dokumentacji

- Dotyczy danych z rejestrów badań klinicznych*

Odp.

Analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku. Ostatnia aktualizacja analizy klinicznej była przeprowadzona 13 grudnia 2024 roku. Na skutek omyłki edytorskiej referencje w spisie bibliografii nie zostały odświeżone w zakresie daty dostępu do rejestrów badań klinicznych. W analizie klinicznej zaktualizowano spis referencji. Analiza pozostaje aktualna i zawiera wszystkie dane opublikowane do dnia złożenia wniosku refundacyjnego.

- Dotyczy źródeł danych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet*

Odp.

W analizie przeprowadzonej w warunkach polskich uwzględniono dane z najnowszej wersji modelu globalnego, o czym świadczy zgodność uwzględnionych krzywych Kaplana-Meiera OS i PFS z danymi uwzględnionymi w analizie klinicznej. Jednocześnie uwzględnione w analizach dane są również spójne w zakresie wartości median OS i PFS prezentowanych na stronie clinicaltrials.gov, gdzie opublikowane zostały 21.10.2024.

Najnowszy dostępny raport techniczny modelu pochodzi z 2023 roku i obejmuje wyłącznie finalne dane z badania TROPiCS-02. W modelu z którego korzystano przy opracowaniu analizy ekonomicznej w warunkach polskich, oprócz danych z badania TROPiCS-02 (opisanych w raporcie modelu globalnego z 2023 roku) uwzględniono również dane z badania EVER (uwzględnione w pliku obliczeniowym analizy oraz opisane w polskiej wersji raportu).

2. Analiza kliniczna

- Dotyczy uprzedniego zastosowania taksanów w populacji docelowej*

Odp.

Analiza kliniczna została uzupełniona o analizę kwestii wcześniejszego leczenia taksanami (AKL, Rozdz. 10, pkt. 5, str. 92).

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 rozsianej, zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej (ESMO¹, NIO 2024²), a zatem są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce już we wcześniejszych liniach leczenia.

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 taksanami³, jednocześnie nie uwzględniono tego wymogu w kryteriach kwalifikacji programu lekowego B.9.FM (sacytuzumab) lub wymóg był mniej restrykcyjny i obejmował chemioterapię z zastosowaniem taksonu lub antracyklin, a fakt przebycia wcześniejszej terapii taksanami nie został wskazany jako ograniczenie ww. badań w AWA publikowanych w ramach procesów refundacyjnych.

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

- *Dotyczy metaanalizy badań TROPiCS-02 i EVER 132-002*

Odp.

Wyniki metaanalizy badań TROPiCS-02 i EVER 132-002 w pełni odzwierciedlają efekty kliniczne możliwe do uzyskania w populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym.

Przeprowadzona analiza warstwowa w badaniu TROPiCS-02 nie wykazała, by rasa pacjenta miała wpływ na uzyskiwane wyniki dotyczące skuteczności terapii wyrażonej przeżyciem całkowitym pacjentów. Do badania TROPiCS-02 włączono blisko 70% pacjentów rasy białej, 3% chorych rasy azjatyckiej oraz 27% chorych innych ras lub z brakiem danych odnośnie rasy. W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych dla przeżycia całkowitego pacjentów w ramach badania TROPiCS-02 w ramach podgrup obejmujących rasę białą oraz pozostałe, w tym azjatycką, nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami (p dla interakcji wynosi 0,840 i jest większe niż próg 0,05), co oznacza, że przewaga SAC nad CTH wyrażona poprzez HR wynoszący 0,80 [0,66; 0,98] dotyczy całej analizowanej populacji badania TROPiCS-02 (Tabela 1., Wykres 1., a także Analiza kliniczna, Aneks D3). Uzasadnia to wnioskowanie w raporcie HTA w oparciu o metaanalizę obu badań klinicznych dla sacytuzumabu gowitekanu TROPiCS-02 i EVER 132-002.

Zalecenia praktyki klinicznej opracowane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) zostały w pełni zaadaptowane przez azjatycką część stowarzyszenia

¹ Zalecenia ESMO dla wczesnego raka piersi [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2023\)2905104-9](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2023)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”)

² 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 taksonach”)

³ 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_Trodelvy_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_REO_PTR.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_REO_PTR.pdf

(Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines)⁴. Autorzy adaptacji zaleceń dla Azji nie wskazali by istniały różnice związane z rasą pacjentów wpływające na treść wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanego raka piersi, w tym stosowania sacytuzumabu govitekanu w populacji azjatyckiej i innej niż azjatycka. Także to potwierdza zasadność metaanalizowania obu badań TROPiCS-02 i EVER 132-002 i opierania o oba badania wnioskowania o efektach klinicznych sacytuzumabu govitekanu.

Zarówno badanie TROPiCS-02 jak i EVER 132-002 obejmują populację chorych zgodną z wnioskowaną w ramach proponowanego programu lekowego, także odnośnie liczby wcześniejszych linii terapii. Populacja badania TROPiCS-02 jest populacją nieco bardziej obciążoną i przeleczoną od populacji badania EVER 132-002, na co wskazują opisywane w piśmie nr OT.423.1.26.2025.10.PB różnice w zakresie m.in. liczby wcześniejszych terapii czy czasu trwania leczenia. Niemniej populacja docelowa analiz HTA obejmuje pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby oraz otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej. Oznacza to, że populacje obu badań TROPiCS-02 i EVER 132-002 odpowiadają tym kryteriom, obejmując chorych po co najmniej jednej hormonoterapii i chemioterapii (mediana liczby wcześniejszych chemioterapii w badaniu TROPiCS wyniosła 3, a w badaniu EVER-132-002 mediana wcześniejszych chemioterapii wyniosła 2). Zarówno w badaniu TROPiCS jak i EVER najwięcej (>70%) chorych przeszło wcześniej 3, 4 lub 5 uprzednich schematów leczenia systemowego⁵.

Trzeba wziąć pod uwagę, że także w polskiej praktyce populacja kwalifikowana do programu będzie różnorodna odnośnie do przebytego wcześniej leczenia – będzie spełniać kryteria kwalifikacji, jednak będzie mniej lub bardziej przeleczona i obciążona.

Stąd to metaanaliza badań zgodnych z populacją docelową objętą wnioskiem o refundację w pełny i wyczerpujący sposób przedstawia oczekiwane efekty kliniczne możliwe do uzyskania w populacji docelowej.

Wymóg oparcia analiz HTA wyłącznie na badaniu TROPiCS-02 stanowi scenariusz skrajny, który jednak został przetestowany w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet złożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym. Nie powinien jednak stanowić on podstawy wnioskowania w raporcie HTA.

Tabela 1.

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	362	0,79 [0,62; 1,01]	0,840
	Inna niż biała	42	0,73 [0,35; 1,51]	

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023⁶, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

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

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

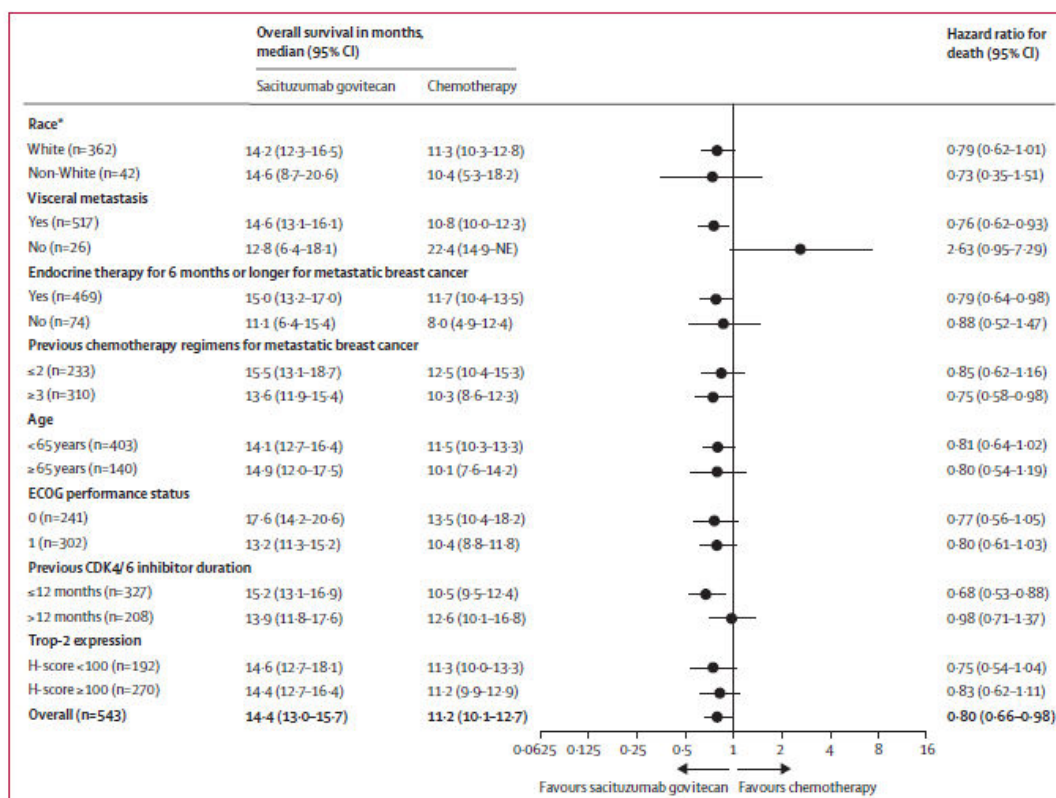
⁴ Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer <https://www.esmooopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2823%2900767-6>

⁵ Gluz 2025 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11907608/pdf/10.1177_17588359251320285.pdf

⁶ 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.

Wykres 1.

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



Źródło grafiki: Rugo 2023⁷ Mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.

3. Analiza ekonomiczna

- Dotyczy wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Odp.

Wskazana w rozdziale 3.1 uwaga dotycząca najlepszego dopasowania pacjentów z badania TROPiCS-02 do populacji docelowej dotyczy charakterystyki populacji docelowej w zakresie średniego wieku pacjentów, odsetka kobiet oraz masy i powierzchni ciała. Uwzględnienie danych z populacji azjatyckiej w tym zakresie znacząco wpłynęłoby na zniżenie kosztów leków uwzględnionych w analizie, w tym sacytuzumabu gowitekanu – populacja azjatycka charakteryzuje się niższą masą ciała, niż populacja europejska, zaś dawkowanie leku uzależnione jest od masy ciała pacjentów. Zgodność populacji w zakresie charakterystyki początkowej nie zmienia wniosku opisanego w punkcie 2 niniejszego pisma w zakresie efektywności - **przeprowadzona analiza warstwowa w badaniu TROPiCS-02 nie wykazała, by rasa pacjenta miała wpływ na uzyskiwane wyniki dotyczące skuteczności terapii wyrażonej przeżyciem całkowitym pacjentów.** W konsekwencji w zakresie efektywności interencji zastosowanie danych łącznych jest zasadne, zaś wyniki efektywności bazujące jedynie na badaniu TROPiCS-02 uwzględniono uzupełniając w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

⁷ 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. LancetS0140-6736(23)01245-X.

4. Analiza wpływu na budżet

- Dotyczy dokumentu elektronicznego

Odp.

W ramach uzupełnienia dostarczono plik obliczeniowy analizy wpływu na budżet jako załącznik do wniosku.

- Dotyczy wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet

Odp.

Odpowiedź zawarto w pkt. 2. i pkt 3. niniejszego pisma.

5. Źródła danych

- Dotyczy danych osobowych autorów badania ankietowego

Odp.

Respondenci nie wyrazili zgody na udostępnianie swoich danych osobowych.

- Dotyczy źródeł danych w analizie klinicznej

Odp.

Źródła poufne cytowane w analizie klinicznej zostaną przekazane wraz z bibliografią do raportu HTA.

- Dotyczy okresu obserwacji danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet

Odp.

Jak wskazano w pkt. 1. niniejszego pisma, analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet bazują, spójnie z analizą kliniczną, na najnowszych dostępnych danych dotyczących efektywności pochodzących z analizy eksploracyjnej dla badania TROPiCS-02, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 12,8 mies. (cut-off: 1 grudnia 2022 roku) oraz jedynej dostępnej analizy wyników badania EVER-132-002, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 13,4 mies (AKL rozdz. 3.2.3).

Uwagi ogólne

- Dotyczy aktualizacji analiz względem Zarządzeń Prezesa NFZ i Komunikatów DGL

Odp.

Koszty leków i świadczeń oszacowane na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych sprzedażowych NFZ, Komunikatu DGL oraz Zarządzeń Prezesa NFZ i uwzględnione w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Trodelvy. Niemniej przychylając się do prośby Agencji przeprowadzono aktualizację tych danych. Z uwagi na znikomy wpływ aktualizacji na wyniki analizy, w szczególności brak wpływu na wnioskowanie z analizy (szczegóły poniżej), odstąpiono od aktualizacji wyników analiz wrażliwości oraz analizy wpływu na budżet.

W ramach aktualizacji:

- zmieniono źródło danych w zakresie wartości punktowych świadczeń w programie lekowym z Zarządzenia nr 109/2024/DGL na Zarządzenia nr 29/2025/DGL – **wycena nie uległa zmianie**;
- zmieniono źródło danych w zakresie wartości punktowych świadczeń ambulatoryjnych z Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ na Zarządzenie 132/2024/DSOZ – **wycena nie uległa zmianie**;
- zweryfikowano aktualność pozostałych Zarządzeń Prezesa NFZ uwzględnionych w analizie – **nie zidentyfikowano Zarządzeń zamieniających wycenę pozostałych świadczeń** uwzględnionych w analizie;

- zaktualizowano koszty leków stosowanych w ramach schematów chemioterapii w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r., komunikat DGL z dnia 23 maja 2025 r. oraz najnowsze dostępne dane sprzedażowe NFZ za okres do lutego 2025 r.

Zaktualizowane koszty jednostkowe przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2.

Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach CTH na podst. dostępnych źródeł danych

Lek	Limit finansowania	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Wartość w obliczeniach
Gemcytabina	0,0913 zł	0,0586 zł	0,0560 zł	0,0560 zł
Kapecytabina	0,0073 zł	0,0028 zł	0,0028 zł	0,0028 zł
Winorelbina	2,2897 zł	2,0963 zł	2,0899 zł	2,0899 zł
Karboplatyna	0,3152 zł	0,2417 zł	0,2384 zł	0,2384 zł
Doksorubicyna	0,8394 zł	0,6847 zł	0,6849 zł	0,6847 zł
Docetaksel	1,7170 zł	1,0112 zł	0,9676 zł	0,9676 zł
Paklitaksel	0,5323 zł	0,3874 zł	0,3822 zł	0,3822 zł
NPLD*	34,4056 zł	-	34,2712 zł	34,2712 zł
Cyklofosfamid	0,0437 zł	0,0505 zł	0,0535 zł	0,0437 zł
Fulwestrant	1,0759 zł	0,4705 zł	0,4650 zł	0,4650 zł

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji zmianie uległ koszt leków stosowanych w ramieniu CTH oraz w kolejnych liniach leczenia ().

Wyniki podstawowe analizy ekonomicznej w wariancie z RSS uwzględniające aktualny koszt CTH przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 3.

Wyniki analizy kosztów z uwzględnieniem RSS

Kategoria	SAC	CTH	Różnica	Zmiana*
Koszty całkowite, w tym:				-3 zł
Koszt leków				-9 zł
Koszt podania				0 zł
Koszt monitorowania terapii				0 zł
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				0 zł
Koszt kolejnej linii				5 zł
Koszty stanów zdrowia				0 zł

* Względem różnicy w kosztach między SAC a CTH w analizie przedłożonej we wniosku

Tabela 4.

Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z uwzględnieniem RSS

Kategoria	SAC vs CTH	Zmiana*
ICUR		-9 zł
ICER		-8 zł

* Względem współczynnika ICUR / ICER w analizie przedłożonej we wniosku

Tabela 5.

Ceny progowe

Kategoria	Cena zbytu netto za opak. Trodelvy 200 mg	Zmiana*
Cena progowa / ICUR		0,05 zł
Cena progowa / ICER		0,06 zł

* Względem ceny progowej wyznaczonej w analizie przedłożonej we wniosku

- Dotyczy aktualizacji wytycznych ESMO

Odp.

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana o wytyczne ESMO v.1.2. April 2025 (Rozdz.3). Sacytuzumab gowitekan zaleca się stosować u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali uprzednio terapię hormonalną±terapię z użyciem inhibitorów CDK4/6 oraz chemioterapię. Zgodnie z algorytmem zawartym w wytycznych ESMO 2023 oraz ich najnowszej aktualizacji z kwietnia 2025 roku, sacytuzumab gowitekan może być także stosowany przez pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2 low, po niepowodzeniu terapii z użyciem trastuzumabu derukstekanu.