



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka piersi
(ICD-10: C50)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.26.2025

Data ukończenia: 9 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADC	koniugat przeciwciało-lek
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotranferaza asparaginianowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BC	rak piersi (Breast Cancer)
bd	brak danych
BIRC	niezależna zaślepiąca komisja (Blinded Independent Review Committee)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDK4/6	inhibitory cyklinozależnych kinaz
CHB	cena hurtowa brutto
CHT	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź (Complete Remission/Complete Regression)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DDA	dostosowanie dotyczące opóźnienia dawki (Dose Delay Adjustment)
DFI	czas wolny od choroby
DOR	odpowiedź na leczenie
DPD	dehydrogenaza dihydropirymidynowa
ECOG	Skala sprawności chorego (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia osób z chorobą nowotworową
EQ-5D-5L	Narzędzie umożliwiające ocenę ogólnego stanu zdrowia na podstawie wizualnej skali analogowej (European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 level version)
ER	receptory estrogenowe
ERB	erybulina
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznej (European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEM	gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2- (ujemny)	brak ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR + (dodatni)	ekspresja receptora hormonalnego
HT	hormonoterapia
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IA	inhibitor aromatazy
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHC	badanie immunohistochemiczne
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	badanie metodą hybrydyzacji in situ (In situ hybridization)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to treat)
IWRS	interaktywny system odpowiedzi (interactive web-response system).
KAP	kapecytabina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025 poz. 750)
LSM	średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (least square mean)
LSMD	różnica średnich oszacowanych metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
LY	lata życia (life years)
LYG	zaoszczędzone lata życia (life years gained)
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (Overall response rate)

OS	przeżycie całkowite
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (progressive disease)
PgR	receptory progesteronowe
PFS	przeżycie wolne od progresji
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (Partial response)
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PRO-CTCAE	narzędzie stosowane do oceny jakości życia na pięciostopniowej skali (Patient-Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (Risk difference)
RDI	Względna intensywność dawki (Relative Dose Intensity)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD	badania efektywności rzeczywistej (real-world data)
RWE	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (real world evidence)
SAC	Sacytuzumab govitekan
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious adverse events)
SDi	stabilna choroba (Stable disease)
TEAE	Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (Treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (triple-negative breast cancer)
TRAE	Zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (Treatment-related adverse events)
TTD	Czas do przerwania leczenia (Time to Treatment Discontinuation)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UI	wskaźnik użyteczności (utility index)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 1915, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WIN	winorelbina
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	16
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	17
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	18
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	19
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	54
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54

4.3.	Komentarz Agencji	55
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
5.1.3.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.1.4.	Wyniki analizy progowej	67
5.1.5.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
5.2.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
5.2.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	70
5.2.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.2.3.	Obliczenia własne Agencji	71
5.3.	Komentarz Agencji	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	73
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	78
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
10.	Kluczowe informacje i wnioski	85
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	89
12.	Źródła.....	90
13.	Załączniki.....	95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.04.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.4447.2024.15.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Trodelvy (sacituzumabum govitecanum), 200 mg, infuzja dożylna, 1 fiol. 50 ml proszku, GTIN: 05391507146816
- Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Trodelvy (Sacituzumabum govitecanum), 200 mg, infuzja dożylna, 1 fiol. 50 ml proszku, GTIN: 05391507146816:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork, T45 DP77
Irlandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Postępu 17A
02-676 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.04.2025 r. znak PLR.4500.4447.2024.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 18.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trodelvy (Sacituzumabum govitecanum), 200 mg, infuzja dożylna, 1 fiol. 50 ml proszku, GTIN: 05391507146816

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.05.2025 r., OT.423.1.26.2025.10.PB. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 16.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Analiza ekonomiczna dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przekazana pismem z dnia 16.06.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trodelvy (Sacituzumabum govitecanum), 200 mg, infuzja dożylna, 1 fiol. 50 ml proszku, GTIN: 05391507146816
Kod ATC	L01FX17 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciała-lek, inne przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Sacituzumabum govitecanum
Droga podania	infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sacituzumab govitekan wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoisomerasą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoisomerasą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórki.
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER-2 ujemnego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej): 1) sacituzumabem govitekanem. 1. Leczenie przerzutowego raka piersi 1.1. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.1.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 1.1.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi -tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 1.1.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo 1.1.4. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). albo 1.1.5. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii sacituzumabem govitekanem pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej). W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. <u>Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:

	a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) oraz brak amplifikacji genu HER2 oceniona badaniem ISH (wynik +/-) u chorych z wynikiem /2+ w badaniu IHC – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu; 6) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu; 7) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): – stan po obustronnym usunięciu jajników, – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), – brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 10) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu; 11) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 13) w przypadku skojarzenia abemacyklilu lub palbocyklilu lub rybocyklilu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w następstwie masywnych przerzutów). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 14) w przypadku sacytuzumabu gowitekanu przebyte leczenie: a) terapią hormonalną (samodzielnie bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby, oraz b) co najmniej dwiema liniami 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); Kryterium kwalifikacji w przypadku zastosowania sacytuzumabu gowitekanu. 15) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 16) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 17) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 18) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
--	--

	Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.
Kryteria z programu	wylączenia 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 4) obniżenie sprawności: a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego lub HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi oraz w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi sacituzumabem govitekanu, b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.
Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi – Wykaz badań przy kwalifikacji	a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu – tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, e) morfologia krwi z rozmazem, f) stężenie kreatyniny, g) aktywność ALAT, h) aktywność AspAT, i) stężenie bilirubiny, j) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, k) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem oraz pembrolizumabem, l) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, m) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem, n) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, o) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), q) EKG, r) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, s) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). t) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

Monitorowanie leczenia	1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność AlAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: – przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące – w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, – przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, – dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksem, – co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, – badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące – w przypadku leczenia alpelisybem, – morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, – przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacituzumabem govitekanu, – podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia – przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e, – nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczeniu przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j; 2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, talazoparybu, olaparybu, sacituzumabu govitekanu oraz pembrolizumabu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; 3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu, e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.
--------------------------------------	--

	Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: - całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, - stabilizację (SD), - progresję choroby (PD), - czas do progresji (PFS).
Monitorowanie programu	- gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; - uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD), progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; - przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Trodelvy może być przepisywany oraz podawany pacjentom wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych i podawany w warunkach pełnej dostępności sprzętu do resuscytacji. Dawkowanie: Zalecana dawka sacytuzumabu govitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie zapobiegawcze Przed podaniem każdej dawki sacytuzumabu govitekanu zaleca się leczenie mające na celu zapobieganie wystąpieniu reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV). Modyfikacje dawki w razie wystąpienia reakcji związanych z infuzją Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji sacytuzumabu govitekanu należy zmniejszyć lub przerwać infuzję. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją, które zagrażają życiu, należy całkowicie zaprzestać podawania sacytuzumabu govitekanu. Modyfikacje dawki w ramach leczenia działań niepożądanych sacytuzumabu govitekanu podano w tabeli 1. Dawki sacytuzumabu govitekanu nie należy ponownie zwiększać po jej zmniejszeniu w związku z wystąpieniem działań niepożądanych: Ciężka neutropenia: Neutropenia stopnia 4. ≥ 7 dni lub krócej, jeśli to klinicznie wskazane LUB Gorączka neutropeniczna stopnia 3.-4. LUB W momencie zaplanowanego leczenia neutropenia stopnia 3.-4., która opóźnia podanie dawki od 2 do 3 tygodni w celu uzyskania stopnia ≤ 1. - Wystąpienie pierwsze: podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) tak szybko, jak to klinicznie wskazane. - Wystąpienie drugie: zmniejszenie dawki o 25%; podanie G-CSF tak szybko, jak to klinicznie wskazane - Wystąpienie trzecie: zmniejszenie dawki o 50%; podanie G-CSF tak szybko, jak to klinicznie wskazane. - Wystąpienie czwarte: przerwanie leczenia; podanie G-CSF tak szybko, jak to klinicznie wskazane. W momencie zaplanowanego leczenia neutropenia stopnia 3.-4., która opóźnia podanie dawki o więcej niż 3 tygodnie w celu uzyskania stopnia ≤ 1: - Wystąpienie pierwsze: przerwanie leczenia; podanie G-CSF tak szybko, jak to klinicznie wskazane. Ciężka toksyczność nieneutropeniczna: Niehematologiczna toksyczność stopnia 4. o dowolnym czasie trwania LUB Jakiegokolwiek nudności, wymioty lub biegunka stopnia 3.-4. w związku z terapią, które nie są leczone lekami przeciwwymiotnymi ani przeciwbiegunkowymi LUB Inna niehematologiczna toksyczność stopnia 3.-4. utrzymująca się > 48 godzin pomimo optymalnego leczenia medycznego, LUB W momencie zaplanowanego leczenia nieneutropeniczna hematologiczna lub niehematologiczna toksyczność stopnia 3.-4., która opóźnia podanie dawki od 2 do 3 tygodni w celu uzyskania ≤ 1. stopnia. - Wystąpienie pierwsze: zmniejszenie dawki o 25%. - Wystąpienie drugie: zmniejszenie dawki o 50%. - Wystąpienie trzecie: przerwanie leczenia. W przypadku wystąpienia nieneutropenicznej hematologicznej lub niehematologicznej toksyczności stopnia 3.-4., nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4., które nie ustępują do stopnia ≤ 1. w ciągu 3 tygodni: - Wystąpienie pierwsze :przerwanie leczenia. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> - Osoby w podeszłym wieku: Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane dotyczące sacytuzumabu govitekanu pochodzące od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. - Zaburzenia czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w przypadku podawania sacytuzumabu govitekanu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)/aminotransferazy alaninowej (AlAT) < 3 GGN].

	Nie określono bezpieczeństwa stosowania sacytuzumabu govitekanu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania sacytuzumabu govitekanu u pacjentów w przypadku wystąpienia któregośkolwiek: stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $> 1,5$ GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AIAT > 3 GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AIAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby. Należy unikać stosowania sacytuzumabu govitekanu u tych pacjentów. - Zaburzenia czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w przypadku podawania sacytuzumabu govitekanu pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sacytuzumabu govitekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek [klirens kreatyniny (CrCl) < 15 ml/min]. - Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sacytuzumabu govitekanu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. <u>Sposób podawania:</u> Sacytuzumab govitekan jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt leczniczy musi być zrekonstruowany i rozcieńczony przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowych. Produkt ten należy podawać w infuzji dożylnej, nie wolno go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Pierwsza infuzja: infuzję należy podawać przez 3 godziny. Kolejne infuzje: infuzję należy podawać w czasie od 1 do 2 godzin, jeśli wcześniejsze infuzje były tolerowane. Pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji związanych z infuzją podczas każdej infuzji oraz przez co najmniej 30 minut po zakończeniu każdej infuzji.
--	---

Źródło: ChPL Trodelvy, Projekt PL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 26.07.2023 r., w ocenianym wskazaniu
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany 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. Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Trodelvy

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trodelvy (sacituzumabum govitecanum), podlegał wcześniejszej ocenie Agencji dwukrotnie. Za pierwszym razem był przedmiotem oceny Agencji w 2022 roku w ramach tworzenia wykazu technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 ustawy o refundacji we wskazaniu nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Na podstawie art. 40a ust. 5 Ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia uwzględnił m.in. produkt leczniczy Trodelvy na pierwszej liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności. Na podstawie pozytywnie rozpatrzonego przez Ministra Zdrowia wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b ustawy o refundacji, produkt leczniczy Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) od dnia 1 listopada 2022 roku uzyskał refundację w ramach programu lekowego B.9.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. Drugi raz produkt leczniczy Trodelvy był oceniany we wskazaniu leczenie pacjentów z zaawansowanym, tj. uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanym (III stopień zaawansowania) potrójnie ujemnym rakiem piersi w monoterapii (II lub III lub IV linia leczenia TNBC), potwierdzonym histologicznie i uzyskał pozytywną warunkową rekomendację Prezesa Agencji oraz stanowisko Rady Przejrzystości, jako warunek wskazano pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2024 z dnia 28 października 2024 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 50 ml, GTIN: 05391507146816, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Zdaniem Rady zasadne jest dokonanie zmian w programie lekowym dotyczących badań diagnostycznych wykonywanych w celu monitorowania leczenia. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Oceniany produkt leczniczy wydłuża czas do pogorszenia choroby oraz czas przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Skuteczność tej terapii na poziomie zbliżonym do badania rejestracyjnego potwierdzają badania RWE oraz analiza dokonana w oparciu o polskie doświadczenia wynikające z programu lekowego B.9.FM. • Stosowanie SAC w ocenianym wskazaniu jest rekomendowane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej. • Odnalezione rekomendacje refundacyjne – pozytywne lub pozytywne warunkowo – zwracają uwagę na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi. • Lek Trodelvy jest finansowany w 20 państwach UE i EFTA, w tym w 16 państwach w zakresie drugiej lub kolejnej linii leczenia. • Proponowana cena leku jest zbyt wysoka, w związku z czym konieczne jest jej obniżenie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Oceniany produkt leczniczy jest skuteczniejszy od chemioterapii, jednak jego cena jest zdecydowanie wyższa od alternatyw i w żadnym wariantcie nie zapewnia efektywności kosztowej. • Zaproponowana zmiana w programie lekowym dotyczy usunięcia wybranych pozycji z listy obligatoryjnych badań kontrolnych dla pacjentów leczonych ocenianą technologią, co koresponduje z brakiem zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego odnotowywanych podczas stosowania leku. Ocenę tę potwierdza również opinia eksperta klinicznego.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 118/2024 z dnia 31 października 2024 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) w ramach programu lekowego: B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego RSS [redacted] w sposób zapewniający efektywność kosztową. Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji). <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Aktualnie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu jest chemioterapia (CHT) standardowa złożona z cytostatyków, która w praktyce klinicznej stanowi alternatywę terapeutyczną dla SAC. Według wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanej grupie pacjentów zaleca się terapię SAC oraz CHT (najczęściej w monoterapii, m.in. kapecytabina, erybulina, winorelbina, doksorubicyna, paklitaksel). Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (NICE, HAS, HIS, G-BA) lub pozytywne warunkowo (CADTH, NCPE, ZORG). Wskazują one na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Warunki podawane w części rekomendacji dotyczą obniżenia ceny i osiągnięcia efektywności kosztowej. Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, lek stanowi wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę status TLI w ocenie Agencji w 2022 roku oraz wstępne wyniki raportu oceny efektywności klinicznej. W celu zminimalizowania ryzyka związanego z ograniczeniami wnioskowania zaleca się prowadzenie dalszego monitorowania pozwalającego na szacowanie długoterminowych korzyści zdrowotnych i kosztów leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu, SAC).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady w pierwszej kolejności (kategoria A): (...) Trodelvy (sacytuzumab gowitekanu) we wskazaniu: nieresekcyjny lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), w monoterapii, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: – Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. – Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej – dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. – Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. – Istotność najważniejszego punktu końcowego. – Jakość dostępnych dowodów naukowych. Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1265.0, Sacytuzumab gowitekan
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK. [redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w istniejącej grupie limitowej 1265.0, Sacytuzumab govitekan. Lek jest aktualnie refundowany w populacji dorosłych chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. Wnioskodawca wnioskuje o poszerzenie refundowanego wskazania o populację osób dorosłych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Trodelvy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w UE.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C50 – Nowotwór złośliwy piersi

Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Rak piersi nie jest chorobą jednorodną, lecz dzieli się na kilka podtypów biologicznych związanych z ekspresją receptorów steroidowych i receptora HER2, obecnych w komórce raka. Cechą wspólną tej choroby jest pierwotna lokalizacja w obrębie gruczołu piersiowego.

Do najważniejszych czynników ryzyka należą:

- płeć (rak piersi występuje 100 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn);
- wiek (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, przy czym najwyższe jest w grupie wiekowej 50-70 lat);
- nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2);
- rodzinne występowanie raka piersi (zwłaszcza w młodszy wieku);
- menopauza w późnym wieku;
- *menarche* we wczesnym wieku;
- długotrwała hormonalna terapia zastępcza (szczególnie zawierająca skojarzenie estrogeny i gestagenu);
- długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu);
- nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym;
- ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. r.ż.);
- niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa).

Klasyfikacja

Histopatologiczna klasyfikacja raka piersi wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia dzieli zasadniczo nowotwory piersi na raki przedinwazyjne (nienaciekające, *in situ*) oraz inwazyjne (naciekające) w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub jej dalszego rozprzestrzenienia się (naciekania):

- **przedinwazyjny rak piersi (*in situ*)** jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi;
- **naciekający rak piersi** to nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi).

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

- **wczesny rak piersi** (rak piersi w stopniu 0-IIA): guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe. Nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu;
- **miejscowo zaawansowany rak piersi** (stopień IIB-III): rak rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych. U zdecydowanej większości pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, terapię rozpoczyna się od leczenia systemowego. W zależności od tego, jak daleko rozprzestrzenił się nowotwór, miejscowo zaawansowane guzy mogą być operacyjne albo nieoperacyjne (w takim przypadku operacja może być nadal wykonana, jeśli guz zmniejszy się po leczeniu systemowym);
- **przerzutowy, uogólniony rak piersi** (stopień IV): rak rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca;
- **zaawansowany rak piersi**: zaawansowany rak piersi jest terminem używanym do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. W związku z tym, w przypadku nowotworów piersi określa się obecność / status receptorów:

- estrogenowych (ER)
- progesteronowych (PgR),
- HER2.

Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne (TNBC, ang. triple negative breast cancer).

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się biologiczne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B (gorsze rokowanie niż typ luminalny A, raki niżej zróżnicowane, rzadsze występowanie receptorów hormonalnych), HER2-dodatni (nieluminalny – większość raków z amplifikacją (wieloma kopiami) genu HER2) oraz bazalny (większość (60%) bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 „potrójnie ujemny” – najgorzej rokujący). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Molekularne podtypy raka piersi

Podtyp	Definicja zastępcza	Cechy
Luminalny A	Luminalny A	• ER-dodatni • HER2-ujemny • Niski poziom Ki67 • Wysoki poziom PgR • Charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna)
Luminalny B	Luminalny B (HER2-ujemny)	• ER-dodatni • HER2-ujemny • Wysoki poziom Ki67 lub niski poziom PgR • Charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna)
	Luminalny B (HER2-dodatni)	• ER-dodatni • HER2-dodatni • Dowolny poziom Ki67 • Dowolny poziom PgR
Z nadekspresją HER2	HER2-dodatni (nieluminalny)	• HER2-dodatni • Brak ER i PgR
Bazalny	Potrójnie ujemny (przewodowy)	• HER2-ujemny • ER i PgR- ujemne

Epidemiologia

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie – według danych GLOBOCAN w 2022 r. u kobiet zdiagnozowano 2,3 mln nowych przypadków raka piersi, co czyni go najczęściej występującym nowotworem (23,8%) oraz przyczyną zgonów z powodu raka – około 670 tys. osób (15,4%).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – stanowił 23,55% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2022 roku. Ogółem w 2022 r. odnotowano 21 554 zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 110,27/100 000) oraz 169 u mężczyzn (współczynnik zachorowalności 0,92/100 000). Dane z KRN dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2022 roku w Polsce wskazują, że wzrasta ona wraz z wiekiem, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 75-79 lat. Dane wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2022 roku odnotowano 6 611 (współczynnik umieralności 33,82/100 000) i 104 (współczynnik umieralności 0,57/100 000) zgony z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn.

Rokowanie

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci. Jeśli chora/y żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

Za szczególnie narażoną na ryzyko nawrotu choroby grupę pacjentów uważa się osoby, u których występują następujące czynniki predykcyjne ryzyka nawrotu:

- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami,
- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (ang. tumor infiltrating lymphocytes, TILs).

Aktualnie powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2-obniżającym ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych. Z tego powodu, pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, u części pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci – 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy.

Źródło: AWA Verzenios nr OT.423.1.66.2024

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Celem zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań w zakresie liczby pacjentów w Polsce w ocenianym wskazaniu. Otrzymano odpowiedź od dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert ocenia, że populacja w danym wskazaniu jest trudna do precyzyjnego oszacowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwagi na restrykcyjne kryteria. Zgodnie z szacunkami własnymi eksperta w skali kraju liczba chorych nie przekroczy 800-900 przypadków. Natomiast możliwa liczba do zakwalifikowania do leczenia ocenianą technologią to ok. 350-500 pacjentów w ciągu kilku lat. W pierwszym roku około 200 osób, w drugim zaś około 300. Coroczna liczba nowych zachorowań w Polsce to około 500 przypadków.

Tabela 6. Dane epidemiologiczne pozyskane od ekspertów klinicznych

Ekspert	dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Wskazanie			
Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem piersi uprzednio leczeni co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami 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)	Populacja analogiczna jak w badaniu rejestracyjnym TROPICS-02. Trudna do precyzyjnego oszacowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej ze względu na bardzo restrykcyjne kryteria. W skali kraju liczba chorych nie przekroczy max 800-900 chorych. Możliwa liczba do zakwalifikowania do leczenia Sacituzumabem – Govitecanem to ok. 350-500 chorych – maksymalnie w ciągu kilku lat.	Ok. 500	I rok ok. 200 II rok ok. 300

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.06.2025 r. Skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie analizowanego wskazania, wobec czego zawężono wyszukiwanie do dokumentów opublikowanych z ostatnich 5 lat. Uwzględniono wytyczne międzynarodowe, europejskie oraz polskie. Wykorzystano słowa kluczowe: rak piersi, breast cancer, HR+ HER2- wraz z guidelines.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów:

- Polskie PTOK z 2020 roku (1 dokument);
- Europejskie ESMO z 2021 roku oraz z 2025 roku (2 dokumenty);
- Amerykańskie ASCO z 2024 roku (1 dokument);
- Amerykańskie NCCN z 2025 roku (1 dokument).

Wytyczne zgodnie wskazują, że trzecia i kolejne linie leczenia są zależne od wcześniej zastosowanej terapii i obecnych mutacji genowych. Europejskie wytyczne (ESMO 2025) w przerzutowym, progresywnym raku piersi u pacjentów niebędących kandydatami do HT ± terapia celowana rekomendują sacytuzumab govitekan u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi po co najmniej dwóch liniach

chemioterapii [I, B] oraz u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-low lub ultralow przerzutowym rakiem piersi po leczeniu trastuzumabem derukstekanu [V, B]. Alternatywę stanowią inne koniugaty przeciwciało-lek (ADC, ang. Antibody Drug Conjugate) tj. trastuzumab deruksetanu (w populacji HER2-low) [I, A] oraz datopotamab derukstekanu [I, B]. Wytyczne NCCN 2025 rekomendują zastosowanie sacytuzumabu govitekanu (lek preferowany) na wcześniejszej linii niż wytyczne europejskie tj. w II linii. W przypadku gdy nie zastosowano SAC w ramach drugiej linii, należy rozważyć wprowadzenie leczenia w liniach późniejszych.

W przypadku braku możliwości zastosowania terapii celowanych, wytyczne praktyki klinicznej w trzeciej oraz kolejnych liniach systemowego leczenia raka piersi HR+ HER2- zalecają stosowanie chemioterapii. Z uwagi na potencjalnie mniejszą toksyczność, preferowane jest zastosowanie chemioterapii jednolekowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	<u>Leczenie chorych w stopniu IV</u> Według ogólnych zasad leczenia choroby w stopniu IV zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT (I, B). CHT wielolekową stosuje się wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). <u>Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny</u> Leczenie w dalszych liniach choroby zależne jest od wcześniej zastosowanej terapii. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B). Rodzaj HT należy dobrać indywidualnie do potrzeb pacjenta, biorąc pod uwagę ewentualne przeciwwskazania do jej stosowania. <u>Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji:</u> 1. Jakość dowodów naukowych: - I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; - II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); - III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; - IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów. 2. Kategorie rekomendacji: - A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; - B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; - C – Wskazania określone indywidualnie.
ESMO 2021, 2025	<u>Zaawansowany, przerzutowy rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny</u> Kobiety przed menopauzą powinny być poddane supresji lub ablacji jajników. Przed rozpoczęciem CHT preferowane jest zastosowanie dwóch linii HT. U pacjentów z niewydolnością narządową CHT jest preferowaną opcją. <u>Po drugiej linii leczenia:</u> U pacjentów z nowotworami hormonowrażliwymi rekomenduje się zastosowanie HT, w postaci leków, które nie były wcześniej stosowane w przypadku przerzutów [III, B]. Dla pacjentów z nowotworami hormonoopornymi należy rozważyć CHT [V, B], najlepiej w postaci monoterapii. Jedynie u pacjentów, u których szybkie działanie jest potrzebne ze względu na zagrażającą niewydolność wielonarządową, preferowana jest CHT złożona [II, A]. Leki stosowane w monoterapii CHT: • antracykliny; • taksany; • kapecytabina; • erybulina; • winorelbina; • związki platyny; • inne. Ponowne leczenie antracyklinami lub taksanami jest możliwe u pacjentów z DFI (czas wolny od choroby) > 12 miesięcy. Należy wtedy rozważyć użycie antracyklin w postaci liposomalnej lub paklitakselu związanego z albuminą [II, B]. Kombinacja taksanów albo kapecytabiny z bewacyzumabem może być opcją dla pierwszej linii CHT [II, C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W przypadku kapecytabiny należy ocenić obecność enzymu DPD przed rozpoczęciem leczenia. CHT powinna być kontynuowana aż do progresji choroby lub nietolerancji toksyczności (w przypadku antracyklin należy wziąć pod uwagę ich kumulację) [I, B]. Nie ustalono optymalnej sekwencji terapii. Dostępne opcje powinny być omówione z pacjentem [I, A]. Przerzutowy, progresywny rak piersi, pacjenci niebędący kandydatami do HT ± celowana terapia Trastuzumab derukstekan może być rozważany dla pacjentów z HR+ HER2- low lub ultralow metastatycznym rakiem piersi po co najmniej 2 liniach HT dla przerzutowego raka piersi lub jednej linii HT, jeśli progresja występuje w ciągu 24 miesięcy od adjuwantowej HT lub 6 miesięcy od HT z CDK4/6 [I, B]. Trastuzumab derukstekan jest rekomendowany dla pacjentów z HER2- low przerzutowym rakiem piersi po pierwszej linii chemioterapii [I, A]. Datopotamab derukstekan należy wziąć pod uwagę u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią [I, B]. Monoterapia CHT jest preferowana ponad CHT złożoną. Dopiero gdy wymagana jest szybka odpowiedź w związku z niewydolnością wielonarządową zalecana jest CHT złożona. Generalnie CHT powinna być kontynuowana do progresji choroby lub nadmiernej toksyczności. Sacituzumab govitekan powinien być rozważony u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym metastatycznym rakiem piersi po co najmniej dwóch liniach chemioterapii [I, B] oraz u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-low lub ultralow przerzutowym rakiem piersi po leczeniu trastuzumabem derukstekanem [IV, B]. <pre> graph TD Start[Patients with HR+HER2- MBC PD not candidate for ET ± Targeted Therapy] --> NoPrior[No prior ChT for MBC] Start --> Prior[Prior ChT for MBC] NoPrior --> NoPriorA[If HER2-low or -ultralow: Trastuzumab deruxtecan [I, A; MCBS 3] (a)] NoPrior --> NoPriorB[ChT [I, B] Taxane-bevacizumab or capecitabine-bevacizumab [I, C] (b)] Prior --> PriorC[If HER2-low (c): Trastuzumab deruxtecan [I, A; MCBS 4]] Prior --> PriorD[Sacituzumab govitecan [I, B; MCBS 4] Datopotamab deruxtecan [I, B]] NoPriorA --> PD[PD] NoPriorB --> PD PriorC --> PD PriorD --> PD PD --> End[If not used before: Trastuzumab deruxtecan, if HER2-low [I, A; MCBS 4] Sacituzumab govitecan [I, B; MCBS 4] Datopotamab deruxtecan [I, B] ChT [I, B]] </pre>
	Ryc 1. HR+ HER2- przerzutowy, progresywny rak piersi, pacjenci niebędący kandydatami do HT ± celowana terapia <i>Poziom i siła dowodów</i> I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niskie prawdopodobieństwo stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <i>Siła zaleceń</i> A – silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, generalnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, nigdy nie zalecane

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASCO 2024	<u>HR-dodatni przerzutowy rak piersi</u> Kolejne linie (po II linii): Powinny opierać się na standardowych wytycznych dotyczących stosowania środków hormonalnych, gdy występuje na nie wrażliwość. W sytuacji pojawienia się oporności wskazana jest CHT i terapie celowane u chorych z mutacjami genowymi.
NCCN 2025	<u>Rak piersi HR+ HER2- z niewydolnością wielonarządową lub hormonooporny</u> I linia: • systemowa CHT (kategoria 1, preferowane); • trastuzumab derukstekan (inne rekomendowane); • w przypadku obecnej mutacji genowej – olaparyb, talazoparyb (kategoria 1, preferowane); II linia: • trastuzumab derukstekan (kategoria 1, preferowane); W sytuacji gdy pacjent nie jest kandydatem do trastuzumabu derukstekanu: • sacytuzumab gowitekan (kategoria 1, preferowane); • systemowa CHT; • celowana terapia; • datopotamab derukstekan (inne rekomendowane); <u>Sacytuzumab gowitekan może być stosowany po wcześniejszym leczeniu zawierającym HT, CDK4/6 oraz co najmniej 2 linie CHT, przy czym jedna z nich jest taksanami i co najmniej jedna w stadium przerzutowym. Może być rozważony w późniejszej linii leczenia, jeśli nie został użyty w drugiej linii. Dawkowanie: 10 mg/kg IV/ dzień. Podawany w dniu 1 i 8. Cykle powtarzalne co 21 dni.</u> III linia i dalsze: • systemowa CHT; • leczenie celowane i biomarkery; Jeśli nie wskazano inaczej powyższe rekomendacje są kategorii 2A. <u>Kategorie dowodów:</u> <i>Kategoria 1 – Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2A – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2B – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 3 – Na podstawie jakiegokolwiek poziomu dowodów istnieje poważny sprzeciw NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i>

Skróty: CHT – chemioterapia, DFI – czas wolny od choroby, DPD – dehydrogenaza dihydropyrimidynowa, HT – hormonoterapia, IA – inhibitor aromatazy, CDK4/6 – inhibitory cyklozależnych kinaz

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano dwie opinie: dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz od przedstawiciela organizacji pacjenckiej Pani Elżbiety Kozik, Prezesa Stowarzyszenia PARS, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W kwestii leczenia KW Joanna Streb wskazała, iż obecnie stosowane technologie w ocenianym wskazaniu to chemioterapia jednolekowa: kapecytabina, karboplatyna, winorelbina, gemcytabina i inne schematy chemioterapii. Natomiast za najskuteczniejszą technologię została uznana kapecytabina.

Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych Konsultant Wojewódzka wskazała fakt, że jedyną alternatywą na tym etapie choroby (po wykorzystaniu wszystkich możliwych celowanych opcji terapeutycznych) jest zastosowanie chemioterapii nie poprawiającej rokowania.

Natomiast jeśli chodzi o problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia to Pani Prezes Stowarzyszenia PARS uwypukliła kwestię dostępu do terapii, natomiast KW Joanna Streb toksyczność oraz mocno ograniczoną efektywność chemioterapii. Obie ekspertki podkreśliły jako rozwiązanie tych problemów, konieczność rozszerzenia opcji terapeutycznych, również na wcześniejszych etapach leczenia. Dodatkowo Pani Prezes zwróciła uwagę na poprawę i poszerzenie dostępności zarówno do diagnostyki jak i do lekarzy onkologów. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej

Ekspert		Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej				
Epidemiologia we wskazaniu: dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem piersi uprzednio leczeni co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorem CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami 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)	Obecna liczba chorych w Polsce	Populacja analogiczna jak w badaniu rejestracyjnym TROPICS-02. Trudna do precyzyjnego oszacowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej ze względu na bardzo restrykcyjne kryteria. W skali kraju liczba chorych nie przekroczy max 800-900 chorych. Możliwa liczba do zakwalifikowania do leczenia Sacituzumabem-Govitecanem to ok. 350-500 chorych – maksymalnie w ciągu kilku lat.				
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 500				
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok ok. 200 II rok ok. 300				
Istotny klinicznie punkt końcowy i minimalna różnica odczuwalna przez chorego		- Przeżycie całkowite (OS) - Progresja choroby (PFS) - Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (ORR, DoR) - Bezpieczeństwo terapii - Jakość życia pacjentów (QoL) Działania niepożądane – jak w CHPL				
Aktualnie stosowane technologie medyczne		Kapecytabina	Karboplatyna	Winorelbina	Gemcytabina	Inne schematy chemioterapii
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	Ok. 30-40 %	Ok. 15 %	Ok. 15 %	Ok. 10 %	Ok. 20 %
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Ok. 15 %	Ok. 5 %	Ok. 3 %	Ok. 1 %	Ok. 1 %
Technologia najtańsza		☒	☒	☒	☒	☒
Technologia najskuteczniejsza		☒	-	-	-	-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		Brak obecnie innych opcji poza CTH, tania, ograniczona skuteczność	Brak obecnie innych opcji poza CTH, tania, ograniczona skuteczność	Brak obecnie innych opcji poza CTH, tania, ograniczona skuteczność	Brak obecnie innych opcji poza CTH, tania, ograniczona skuteczność	Brak obecnie innych opcji poza CTH, tania, ograniczona skuteczność
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych		W tej chorobie, na tym etapie, po wykorzystaniu wszystkich możliwych celowanych opcji terapeutycznych pozostaje zastosowanie chemioterapii w monoterapii z katalogu chemioterapii, przy niskim odsetku długotrwałej odpowiedzi na leczenie. Chemioterapia w tym wypadku nie poprawia rokowania.				
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		Toksyczność i mocno ograniczona efektywność chemioterapii na tym etapie choroby.				
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach		Dostępność (włączenie do programu lekowego B.9 FM) nowych opcji terapeutycznych na wcześniejszym etapie, aby zmaksymalizować odpowiedź na leczenie. Zastosowanie Sacituzumabu z ww. kryteriami będzie stanowić cenną alternatywę dla standardowych chemioterapii, natomiast powinno się rozważyć				

Ekspert			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			<i>zastosowanie tej terapii zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem tj. po niepowodzeniu 2 linii terapii systemowych (w tym jedna z nich mogła być zastosowana w ramach leczenia okołoperacyjnego).</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii			<i>Nie widzę możliwości nadużyć, kryteria są restrykcyjne i ściśle określają populacje.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii			<i>Wysoka ekspresja TROP2 dla HR+HER2- pozwala na odniesienie korzyści każdej grupie kwalifikujących się pacjentów.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii			<i>Nie korzystają pacjentki, u których oceniana technologia będzie zastosowana np. po dwóch liniach CTH zamiast dwóch liniach leczenia systemowego tj. np. CDK4/6+ IA/Fulvestrant – kolejna linia leczenia systemowego- sacytuzumab govitekan.</i>
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania ocenianej technologii			<i>Badanie TROPICS-02 (RUGO, Hope S., et al. 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. The Lancet, 2023, 402.10411: 1423-1433.)</i> <i>Można rozważyć badanie EVER-132-002.</i> <i>ESMO MBCS (ESMO-MCBS Scorecards ESMO): Magnitude of Clinical Benefit Scale). Sacytuzumab govitekan uzyskał ocenę MCBS 4 w leczeniu pacjentek z HR+HER2- I, co oznacza wysoki poziom korzyści klinicznej (RUGO, Hope S., et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40.29: 3365-3376.</i> <i>Wytyczne NCCN Version 4.2025: SG pozostaje kategorią 1, preferowaną opcją leczenia dla pacjentów z 2L post-ET HR+/HER2- mBC, którzy nie są kandydatami do T-DXd..</i>
Uwagi do proponowanego programu lekowego, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów najlepiej nadających się do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Część programu: Świadczeniobiorcy	Kryteria kwalifikacji	<i>Kryteria kwalifikacji powinny być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.</i>
		Kryteria wyłączenia z programu	-
	Część programu: Maksymalne dawkowanie substancji leczniczych obecnych w programie i czas leczenia	Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego	<i>Zgodnie z CHPL leku</i>
		Czas leczenia	<i>Do progresji</i>
	Część programu: Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	Wykaz badań przy kwalifikacji	<i>Do progresji</i>
		Monitorowanie leczenia	<i>Do progresji</i>
		Monitorowanie programu	<i>Do progresji</i>
Inne uwagi			<i>brak</i>

Tabela 9. Stanowisko Prezesa Stowarzyszenia PARS

Ekspert	Elżbieta Kozik Prezes Stowarzyszenia PARS
Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego	<i>Zmiany skórne, ból i dyskomfort, zmiany w brodawce sutkowej, guzki, obrzęk węzłów chłonnych.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Problemem zgłaszanym przez pacjentki jest m.in. kwestia dostępu do terapii. W przypadku wlewów dożylnych pacjenci z rakiem piersi często zmuszeni są do organizowania dojazdów do szpitala i dla wielu pacjentów stanowi to dodatkowe obciążenie. Wymaga to angażowania rodziny, znajomych, którzy mogliby być wsparciem podczas podróży i pobytu w szpitalu. Pacjenci cały czas oczekują na rozszerzenie opcji leczenia w przypadku niepowodzenia terapii stosowanych zgodnie z obecnym schematem dostępności.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Należy dążyć do dalszej poprawy i rozszerzenia dostępności zarówno do diagnostyki, do lekarzy onkologów oraz do kolejnych opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku niepowodzenia obecnie dostępnego leczenia systemowego. Nowe leki powinny być dostępne dla naszych pacjentów zgodnie z aktualną wiedzą i rekomendacjami klinicznymi.</i>
Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<i>Pacjenci oczekują na uzyskanie szansy na poprawę wyników leczenia w przypadku kiedy podstawowe linie leczenia stosowane również w przypadku zaawansowanej choroby nie zakończyły się powodzeniem. Najważniejszym dla pacjentów aspektem jest skuteczność leczenia i możliwość stosowania kolejnych opcji w przypadku niepowodzenia podstawowych linii terapii.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Oceniany lek jest stosunkowo nowym produktem, chociaż włączonym już do naszego publicznego systemu ochrony zdrowia, ale jak zwykle w takich przypadkach zwracamy uwagę zarówno na skuteczność jak i na tolerancję nowej terapii oraz potencjalne działania niepożądane.</i>
Inne uwagi	<i>Obecnie sacituzumab jest stosowany w programie lekowym B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. W ramach programu dostępne są różne terapie i pacjenci doceniają wprowadzane dotychczas zmiany. Dlatego w opinii Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS należy uwzględnić wnioskowane wskazanie ocenianej obecnie terapii, co pozwoli na rozszerzenie dotychczasowych opcji terapeutycznych dając dodatkową szansę dla pacjentów z rakiem piersi.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 39), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ocenianym wskazaniu są:

- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C50 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - Kapecytabina (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka);
 - Karboplatyna (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka);
 - Cisplatyna (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Cyklofosamid (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Docetaksel (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Doksorubicyna (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Doksorubicyna liposomalna (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Doksorubicyna pegylowana (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Epirubicyna (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Etopozyd (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Fluorouracyl (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Gemcytabina (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka);
 - Ifosfamid (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Metotreksat (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
 - Paklitaksel (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka);
 - Winkrystyna (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczek brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna

- wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);
- Winorelbina (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka, brodawka i otoczka brodawki sutkowej, centralna część sutka, ćwiartka górna wewnętrzna sutka, ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, ćwiartka górna zewnętrzna sutka, ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, część pachowa sutka, zmiana przekraczająca granice sutka, sutek, nieokreślony);

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa obejmująca chemioterapię.	„Inną, mniej preferowaną formą terapii pacjentów w trzeciej oraz kolejnych liniach systemowego leczenia raka piersi HR+ HER2- jest chemioterapia, w ramach której najczęściej stosowana jest monoterapia, m.in. kapecytabiną, erybuliną, winorelbina, doksorubicyną, docetakselem czy paklitakselem. W Polsce chemioterapia raka piersi refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii i obejmuje szereg substancji stosowanych głównie w monoterapii. Z kolei wyniki dostępnych przeglądów systematycznych wskazują, że skuteczność ww. chemioterapeutyków uznaje się za zbliżoną i tak również traktowane są te terapie w wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego komparatorem w ramach analiz HTA powinna być która w praktyce klinicznej stanowi alternatywę terapeutyczną dla SAC.”	Wybór uznano za zasadny.

Wybór komparatora zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Warto zwrócić uwagę, że od 1 lipca 2025 r. refundowany we wskazaniu „leczenie chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+ /ISH-), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego” w ramach PL B.9.FM jest produkt leczniczy Enhertu (trastuzumab derukstekan), należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z zapisami programu lekowego jest on stosowany we wcześniejszej linii leczenia tj. po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego niż aktualnie oceniany produkt leczniczy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) 200 mg w infuzji dożylniej w ramach zaakceptowanego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie.

Wnioskodawca zakłada, iż pacjenci z populacji docelowej, uwzględnieni w analizie klinicznej będą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia zawarte w zaproponowanym programie lekowym B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, co wynika z treści i zakresu wniosku refundacyjnego.

Uwzględniając aktualnie dostępne i stosowane rodzaje leczenia w analizowanej jednostce chorobowej w ramach w/w programu lekowego oraz katalogu chemioterapii, wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej wnioskowanego leku terapią standardową obejmującą chemioterapię.

Kryteria selekcji badań pierwotnych przedstawiono w tabelach poniżej. Szczegółowy opis selekcji badań i metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziałach 2.2 do 2.3 AKL. Dodatkowo, dokładnie scharakteryzowano komparator adekwatny dla polskiej populacji w ramach APD, w rozdziale 5.1. 5.2 oraz 8.2.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2- Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla leku wnioskowanego, spełniająca kryteria włączenia do programu lekowego. W pierwszej kolejności poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do docelowej	Brak	Brak
Interwencja	Sacytuzumab gowitekan (SAC) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.	Brak	Brak
Komparatory	Terapia standardowa obejmująca chemioterapię (CTH). 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.	Brak	Brak.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - Przeżycie wolne od progresji choroby, - Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - Bezpieczeństwo terapii, - Jakość życia pacjentów.	Brak	Brak
Typ badań	- Badania kliniczne z randomizacją, - Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), - Przeglądy systematyczne	- Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, - Opisy pojedynczych przypadków, - Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Brak
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim. - Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także - Raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej). W przypadku doniesień dot. ef. rzeczywistej dopuszczano badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.	Brak	Brak.

W ramach opracowywania APD wnioskodawcy zidentyfikowano jedno badanie rejestracyjne fazy III (TROPICS-02) dotyczące sacytuzumabu gowitekanu (SAC) u pacjentek z wcześniej systemowo leczonym rakiem piersi typu HR+ HER2-. W badaniu tym, w ramieniu kontrolnym zastosowano standardową monochemioterapię, wykorzystując refundowane w Polsce leki: winorelbinę, gemcytabinę lub kapecytabinę, a także erybulinę, która nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Informacje na temat bieżącej praktyki klinicznej (ankieta wnioskodawcy) wskazują, [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Ekspert ankietowany przez Agencję, KW Joanna Streb wskazała, iż obecnie stosowane technologie w ocenianym wskazaniu to kapecytabina, karboplatyna, winorelbina, gemcytabina i inne schematy chemioterapii.

Celem odniesienia się do wiarygodności zewnętrznej badania rejestracyjnego, w kontekście leków stosowanych przez pacjentów zrandomizowanych do grupy kontrolnej, w ramach APD wnioskodawcy przeprowadzono *Wstępną Analizę Kliniczną*. W tym celu przeprowadzono dodatkowe, niesystematyczne wyszukiwanie piśmiennictwa naukowego. Nie zaprezentowano formalnego pytania klinicznego w formie PICOS. Przytoczone w dokumencie APD w Aneksie B oraz rozdziale 6.3.1. strategii wyszukiwania wskazują na wyszukiwanie skierowane na zaślepienie randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność karboplatyny oraz skuteczność doksorubicyny w porównaniu z gemcytabiną, kapecytabiną, winorelbiną oraz skuteczność erybuliny w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem sutka.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, rejestrach badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu), stronach internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji rządowych (EMA, FDA). Jako datę wyszukiwania podano 13.12.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i słów kluczowych, sposobu ich łączenia, zakresu wykorzystanych baz, czułości wyszukiwania oraz procesu selekcji odszukanych dokumentów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej terapii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.06.2025. W ramach tej czynności nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych istotnych dla oceny wnioskowanej terapii.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dalsze publikacje dotyczące zidentyfikowanych przez autorów analizy badań klinicznych oraz analizy dotyczące profilu bezpieczeństwa leku, które zostały opublikowane po zakończeniu prac nad AKL wnioskodawcy. Zostały omówione w dalszej części AWA, w rozdziale 4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- badanie rejestracyjne TROPiCS-02
- badanie EVER-132-002.

W ramach wyżej wymienionych prób klinicznych porównywano sacytuzumab gowitekan (SAC) z chemioterapią standardową (CTH). Poza odnalezionymi 33 publikacjami opisującymi w/w badania kliniczne, autorzy analizy wykorzystali [REDACTED]

Autorzy analizy nie zidentyfikowali publikacji pełnotekstowych odnoszących się do badań efektywności rzeczywistej (RWD, real-world data) dla wnioskowanej technologii medycznej. W ramach AKL opisano jedno doniesienie konferencyjne odnoszące się do badań RWE (Dawood 2024).

Dodatkowo, do przeglądu piśmiennictwa włączono 3 przeglądy systematyczne dotyczące oceny stosowania SAC w analizowanej populacji chorych (Qureshi 2024, Belloni 2024 i Dacoregio 2024).

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę Analizy Problemu Decyzyjnego [REDACTED] zidentyfikowano różnice pomiędzy komparatorem stosowanym we włączonych do przeglądu badaniach klinicznych a schematami chemioterapii stosowanymi w Polsce. Celem weryfikacji tezy o porównywalnej skuteczności komparatorów z w/w badań klinicznych z terapią refundowaną i stosowaną u polskich pacjentów, w drodze niesystematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano badania EMBRACE, Kauffman 2015 oraz Yuan 2019. Zostały one omówione w rozdziale 6.3.2 APD wnioskodawcy.

Badanie rejestracyjne TROPiCS-02

Badanie TROPiCS-02 było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, przeprowadzonym w układzie grup równoległych, odpowiadającym typowi IIA według klasyfikacji AOTMiT. Głównym celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SAC względem CTH u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy wcześniej byli leczeni systemowo. Spośród 543 włączonych pacjentów, około 66,7%, czyli 362 było rasy kaukaskiej.

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

- minimum dwie, a maksymalnie cztery linie leczenia systemową chemioterapią (CTH), przy czym jedna z linii mogła mieć charakter neoadiuwantowy lub adiuwantowy – wyłącznie w przypadku szybkiej progresji choroby, definiowanej jako nawrotowe zmiany w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia,
- lek należący do grupy taksanów,
- przynajmniej jedną terapię hormonalną,
- oraz co najmniej jedną terapię z udziałem inhibitora CDK 4/6.

Do badania zakwalifikowano 543 pacjentów spełniających kryteria włączenia, tworzących populację ITT. Spośród nich 272 osoby przydzielono do ramienia terapeutycznego z zastosowaniem SAC, natomiast 271 pacjentów do ramienia otrzymującego CTH.

Pacjenci w grupie SAC otrzymywali ten lek dożylnie w dawce 10 mg/kg w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

W ramieniu CTH stosowano cztery różne schematy leczenia, w tym:

- gemcytabinę (GEM) podawaną dożylnie w dawce 800–1200 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu – lek ten był stosowany przez 56 pacjentów (21%),
- kapecytabinę (KAP) przyjmowaną doustnie w dawce 1000–1250 mg/m² dwa razy dziennie w dniach 1–14 każdego 21-dniowego cyklu – stosowaną przez 22 pacjentów (8%),
- winorelbinę (WIN) podawaną dożylnie w dawce 25 mg/m² w 1. dniu każdego tygodnia leczenia (brak danych dotyczących pełnego cyklu) – stosowaną przez 63 pacjentów (23%),
- erybulinę (ERB) podawaną dożylnie w dawce 1,4 mg/m² (w Ameryce Północnej) lub 1,23 mg/m² (w Europie) w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu – stosowaną przez 130 pacjentów (48%).

Badanie EVER-132-002

Badanie EVER-132-002 miało charakter wieloośrodkowej, randomizowanej, otwartej próby klinicznej fazy III, przeprowadzonej w układzie grup równoległych, odpowiadającym typowi IIA według klasyfikacji AOTMiT. Celem badania było porównanie skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii SAC względem CTH w populacji azjatyckiej, u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, uprzednio poddanych leczeniu systemowemu.

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

- co najmniej dwie, lecz nie więcej niż cztery linie systemowej chemioterapii (CTH), przy czym jedna z nich mogła mieć charakter neoadiuwantowy lub adiuwantowy – pod warunkiem, że odnotowano szybką progresję choroby, tj. w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii,
- lek należący do grupy taksanów,
- co najmniej jedną terapię hormonalną.

Do badania zakwalifikowano 331 pacjentów, stanowiących populację ITT. Spośród nich 166 osób przydzielono do ramienia otrzymującego SAC, natomiast 165 pacjentów do ramienia lezonego CTH. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub podjęcia decyzji o zakończeniu terapii.

W grupie SAC lek podawano dożylnie w dawce 10 mg/kg w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

W ramieniu CTH stosowano cztery różne leki, w tym:

- gemcytabinę (GEM), podawaną dożylnie w dawce 800–1200 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu – stosowaną przez 10 pacjentów (6%),
- kapecytabinę (KAP), przyjmowaną doustnie w dawce 1000–1250 mg/m² dwa razy dziennie w dniach 1–14 21-dniowego cyklu – stosowaną przez 11 pacjentów (7%),
- winorelbinę (WIN), podawaną dożylnie w dawce 25 mg/m² w 1. dniu każdego tygodnia leczenia (brak informacji o pełnym cyklu) – stosowaną przez 13 pacjentów (8%),
- erybulinę (ERB), podawaną dożylnie w dawce 1,4 mg/m² (mezylan erybuliny) lub 1,23 mg/m² (erybulina) w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu – stosowaną przez 131 pacjentów (79%).

Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego badania wtórne (szczegółowe informacje w rozdziale 7.0 AKL wnioskodawcy):

- **Przegląd systematyczny Qureshi 2024** wykazał statystycznie istotną przewagę SAC nad CTH w zakresie PFS i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Choć analiza miała dotyczyć pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-, uwzględniono także dane dotyczące pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem sutka, a wnioski oparto na metaanalizie badań TROPiCS-02 i ASCENT. Dlatego wyniki te nie powinny być podstawą oceny skuteczności SAC we wnioskowanej populacji, tj. wyłącznie HR+ HER2-. W przeglądzie nie omówiono danych dotyczących bezpieczeństwa, zaś wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską (AMSTAR II).
- **Przegląd systematyczny Belloni 2024** oceniał bezpieczeństwo stosowania ADC, ze szczególnym uwzględnieniem TRAE u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Wyniki dla SAC przedstawiono oddzielnie dla populacji HR+ HER2- i TNBC. Najczęściej raportowane TRAE obejmowały zdarzenia

hematologiczne (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość) oraz żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, ból brzucha). Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR II.

- Przegląd systematyczny Dacoregio 2024** obejmował pacjentów z rakiem piersi leczonych SAC (w tym HR+ HER2-), najczęściej zgłaszanymi TRAE były neutropenia i niedokrwistość, a także biegunka. Zaobserwowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia względem CTH – zarówno ogólnej, jak i w zakresie funkcji fizycznych oraz objawów (duszność, ból, zmęczenie). Wiarygodność przeglądu oceniono jako umiarkowaną według skali AMSTAR II.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono także doniesienie konferencyjne dotyczące efektywności rzeczywistej terapii, w oparciu o wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego Dawood 2024. Przedmiotem analizy była skuteczność leczenia za pomocą SAC oraz trastuzumabu derukstekanu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy, u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, uprzednio leczonych terapią hormonalną oraz inhibitorami CDK 4/6. Szczegółowe informacje są zwarte w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.2 oraz Aneksie C w AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TROPICS-02 Rugo 2022 Rugo 2023 Rugo 2024 Tolaney 2023 Tesch 2023 Wyniki w rejestrze badań klinicznych: NCT03901339 <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczną III fazy, przeprowadzona w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres leczenia:</u> Terapia była prowadzona do momentu zaostrożenia choroby, wystąpienia niedopuszczalnych skutków ubocznych, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza o jej zakończeniu. W ramach badania istniała możliwość kontynuowania leczenia po progresji choroby, jeśli badacz uznał to za klinicznie korzystne. Nie ma jednak dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów z grupy CTH leczonych SAC po progresji ani tych, którzy kontynuowali terapię SAC mimo postępu choroby. <u>Okres obserwacji:</u> - Analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 10,2 mies. (cut-off: 3 stycznia 2022 roku), - Analiza finalna: mediana okresu obserwacji: 12,5 mies. (IQR: 6,4–18,8; cut-off: 1 lipca 2022 roku roku). Rugo 2023 - Analiza eksploracyjna: mediana okresu obserwacji: 12,8 mies. (cut-off: 1 grudnia 2022 roku) Tolaney 2023 <u>Randomizacja:</u> Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją w oparciu o - liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), - obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE)	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥18 lat; - 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 ≤2+ lub ISH-); - Udokumentowana progresja choroby po ostatnio zastosowanym leczeniu; - Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa wg RECIST 1.1; - Przewidywana długość dalszego życia ≥3 mies. od randomizacji; - Stan sprawności 0–1 wg ECOG - leczenie poprzedzające włączenie do badania: - 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 jedna terapia hormonalna - co najmniej jedną terapię z użyciem inhibitorów CDK 4/6. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora topoizomazy-1; - Leczenie z zastosowaniem CTH lub leczenia biologicznego w ciągu 3 tyg. przed pierwszym podaniem któregokolwiek	<u>Główne pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC, ang. Blinded Independent Review Committee) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - przeżycie całkowite pacjentów - odsetek odpowiedzi na leczenie - czas trwania odpowiedzi na leczenie - parametry dotyczące jakości życia, - parametry dotyczące profilu bezpieczeństwa. <u>Skuteczność oceniono</u> zgodnie z zasadą intencji leczenia (ITT). <u>Bezpieczeństwo oceniono</u> w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- wcześniejsze leczenie hormonalne choroby przerzutowej trwające co najmniej 6 miesięcy (TAK vs NIE). Zastosowano interaktywny system odpowiedzi (IWRS, ang. interactive web-response system). <u>Interwencja:</u> SAC w dawce 10 mg/kg i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia <u>Komparator:</u> Chemioterapia - GEM w dawce 800–1200 mg/m² i.v. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia - KAP w dawce 1000–1250 mg/m² p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia - WIN w dawce 25 mg/m² i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu - ERB w dawce 1,23 mg/m² (Europa) lub 1,4 mg/m² (Ameryka Północna) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia	badanego leku bądź radioterapii lub drobnocząsteczkowej terapii biologicznej w ciągu 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku; - Istniejące zdarzenia niepożądane ≥ 2 stopnia związane z leczeniem przeciwnowotworowym (z wyjątkiem łysienia i neuropatii czuciowej) zgodnie z NCI-CTCAE v5.0.; - Znana nadwrażliwość lub nietolerancja któregośkolwiek z badanych leków; - Miejscowo zaawansowany przerzutowy rak piersi możliwy do wyleczenia przy użyciu innej terapii w momencie włączenia do badania; <u>Liczba pacjentów:</u> SAC:272 Chemioterapia:271	
EVER-132-002  Wyniki w rejestrze badań klinicznych: NCT04639986 <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMIT). <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres leczenia:</u> Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (w ocenie badacza, zgodnej z kryteriami RECIST 1.1), nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o zaprzestaniu leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> Mediana okresu obserwacji: 13,4 mies. (zakres 0,1–28,7; cut-off: 30 kwietnia 2023 roku) <u>Randomizacja:</u> Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją w oparciu o - liczbę wcześniejszych linii CTH (dwie vs trzy/cztery), - obecność przerzutów do narządów trzewnych (TAK vs NIE) - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w chorobie przerzutowej (TAK vs NIE). Zastosowano interaktywny system odpowiedzi (IWRS lub IWRS, ang. interactive voice/web-response system). <u>Interwencja:</u> SAC w dawce 10 mg/kg i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia <u>Komparator:</u> Chemioterapia	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 lat; - Potwierdzony hormonowrażliwy, HER2-ujemny przerzutowy rak piersi; - Udokumentowana radiograficznie progresja choroby po ostatnio zastosowanym leczeniu; - Mierzalna zmiana nowotworowa (TK lub MRI) wg RECIST 1.1, choroba obejmująca wyłącznie kości jest niemierzalna i nie jest dozwolona; - leczenie poprzedzające włączenie do badania - 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 jedna terapia hormonalna <u>Kryteria wyłączenia:</u> - Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora topoizomerazy-1; - Jakakolwiek choroba, która w opinii badacza uniemożliwia wzięcie udziału w badaniu; Znana nadwrażliwość lub nietolerancja któregośkolwiek z badanych leków lub substancji pomocniczych. <u>Liczba pacjentów:</u> - SAC:166 - Chemioterapia: 165	<u>Główne pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC, ang. Blinded Independent Review Committee). <u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite pacjentów, - odsetek odpowiedzi na leczenie - czas trwania odpowiedzi na leczenie - parametry dotyczące jakości życia, - parametry dotyczące profilu bezpieczeństwa - parametry farmakokinetyczne. <u>Skuteczność oceniono</u> zgodnie z zasadą intencji leczenia (ITT). <u>Bezpieczeństwo oceniono</u> w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- GEM w dawce 800–1200 mg/m² i.v. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia - KAP w dawce 1000–1250 mg/m² p.o. dwa razy dziennie w 1–14. dniu 21-dniowego cyklu leczenia - WIN w dawce 25 mg/m² i.v. tygodniowo w 1. dniu cyklu - ERB w dawce 1,4 mg/m² (mezylan erybuliny) lub 1,23 mg/m² (erybulina) i.v. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia (dane z rejestru clinicaltrials.gov)		

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)

Badanie	Proces Randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogólne ryzyko błędu
TROPiCS-02	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
EVER-132-002	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej, z wykorzystaniem skali AMSTAR-2. Wszystkie włączone publikacje zostały ocenione jako krytycznie niskiej lub umiarkowanej wiarygodności. Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań randomizowanych i wtórnych są zgodne z oceną analityków Agencji.

Należy odnotować, iż odnalezione przeglądy nie są w pełni spójne z rozważanym pytaniem klinicznym. A zatem, nie będą one uwzględnione w ocenie skuteczności wnioskowanej terapii. Szczegółowe informacje na temat przeglądów systematycznych oraz ich oceny zawarte są w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przeprowadził odrębnej oceny ograniczeń jakości dostępnych danych i jakości badań. W rozdziale 10 AKL, opisującym ograniczenia całości analizy, wskazał poniższe. Odwołania w poniższym cytatach odnoszą się do piśmiennictwa AKL wnioskodawcy.

- „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.
- 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.
- 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,) [REDACTED]

- 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.
- 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 okołooperacyjnym ((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, NIO 2024), a zatem są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce już we wcześniejszych liniach leczenia. Potwierdza to wynik badania ankietowego, zgodnie z [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, 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-.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania kliniczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy cechowały się analogicznym projektem w zakresie głównych kryteriów włączenia i wyłączenia, stosowanego leczenia i innych parametrów, jednakże na uwagę zasługuje ich istotna heterogeniczność w kontekście populacji włączonych pacjentów. Odnotowano różnice w zakresie pochodzenia etnicznego pacjentów i stanu ich sprawności w skali ECOG a także liczby poprzednio stosowanych linii chemioterapii w ramach leczenia raka przerzutowego. W/w rozbieżności zostały zebrane w rozdziale 3.2.3. AKL wnioskodawcy. Odnotowane różnice w zakresie parametru mediany czasu okresu leczenia oraz okresu obserwacji mogą sugerować, że pomimo takiego samego projektu badania klinicznego, w populacji pacjentów z badania EVER-132-002 uzyskiwano korzystniejsze efekty zdrowotne, w porównaniu z populacją z badania rejestracyjnego TROPiCS-02, przeprowadzonego. Z tego względu, Analitycy Agencji uznali, że wnioskowanie w oparciu o zagregowane wyniki badania rejestracyjnego oraz EVER-132-002 będzie wiązało się ze znacznie niższą wiarygodnością w porównaniu z oparciem się wyłącznie o wyniki badania TROPiCS-02.
- Wnioskodawca odnotował różnicę pomiędzy komparatorem stosowanym w ramach przeprowadzonych badań klinicznych a zidentyfikowaną w ramach badania ankietowego praktyką kliniczną. W obydwu zidentyfikowanych badaniach klinicznych istotna część pacjentów w ramieniu kontrolnym otrzymywała nierefundowaną w Polsce erybulinę. W zakresie badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 – było to odpowiednio 48% oraz 79% pacjentów w ramieniu komparatora. Jednocześnie żaden z pacjentów z w/w badań klinicznych nie reprezentował populacji polskich świadczeniobiorców otrzymujących monoterapii obejmującej karboplatynę, dokсорubicynę lub taksany. Nie kwestionując wykazanej w badaniach klinicznych skuteczności leku Trodelvy w analizowanym wskazaniu, głównym ograniczeniem dostępnych dowodów klinicznych jest brak pełnej zgodności komparatora w puli istniejących dowodów naukowych z aktualną, polską praktyką kliniczną. Różnice zostały przez wnioskodawcę omówione, argumentację poparto jedynie wynikami niesystematycznego przeglądu piśmiennictwa naukowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W ramach AKL wnioskodawcy nie zidentyfikowano i nie omówiono ograniczeń związanych z metodyką przeprowadzonej syntezy wyników zidentyfikowanych badań klinicznych i innych dowodów naukowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ramach oceny wiarygodności zewnętrznej dostępnych dowodów naukowych uznano, że wnioskowanie w oparciu o zagregowane dane z badań TROPiCS-02 i EVER-132-002 będzie wiązało się z większą niepewnością wyników i wnioskowania, w porównaniu z uwzględnieniem wyłącznie danych pochodzących z badania TROPiCS-02. Z tego względu nie weryfikowano metodyki syntezy wyników w AKL wnioskodawcy. Na uwagę zasługuje przeprowadzenie analizy wrażliwości, oraz analizy warstw, włącznie z uwzględnieniem statusu wcześniejszego stosowania inhibitorów CDK 4/6.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Celem przeprowadzenia oceny skuteczności wnioskowanej terapii w porównaniu ze standardową chemioterapią stosowaną w populacji docelowej – tj. u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie – wnioskodawca przeprowadził meta-analizę badania rejestracyjnego TROPiCS-02 oraz badania EVER-132-002, przeprowadzonego w całości w populacji azjatyckiej. Przeprowadził w ramach analizy wrażliwości obliczenia dla populacji leczonej wcześniej inhibitorami CDK 4/6 (AKL wnioskodawcy, Aneks F).

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy zaprezentowano wyniki badania TROPiCS-002 w podgrupach pacjentów w zależności od statusu ekspresji HER2 (HER2 IHC0 vs HER2-low), oraz z uwzględnieniem poszczególnych warstw istotnych czynników, potencjalnie wpływających na rokowanie, m.in. wiek, sprawność wg ECOG, obecność przerzutów do narządów trzewnych (AKL wnioskodawcy, Aneks D).

Ze względu na omówione we wcześniejszych fragmentach AWA ograniczenia związane z heterogenicznością w/w prób klinicznych w niniejszej AWA zostaną zaprezentowane wyłącznie wyniki badania rejestracyjnego. W przypadku dostępnej w ramach AKL wnioskodawcy meta-analizy dla danego punktu końcowego, będą dodatkowo przytoczone wyniki zagregowane z obydwu w/w badań dla omawianego punktu końcowego.

Progresja choroby (PFS)

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	Badanie	Liczba chorych	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	p*
				SAC	CHT		
Ocena niezależnej komisji							
PFS	12,8 mies.^	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	5,5 mies. [4,2; 6,9]	4,0 mies. [3,0; 4,4]	0,65 [0,53; 0,81]	0,0001
PFS	10,2 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	5,5 mies. [4,2; 7,0]	4,0 mies. [3,1; 4,4]	0,66 [0,53; 0,83]	0,0003
Ocena badacza							
PFS	12,8 mies.#	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	4,3 mies. [3,8; 5,4]	3,1 mies. [2,7; 4,0]	0,73 [0,60; 0,88]	0,001
PFS	10,2 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	4,4 mies. [3,8; 5,4]	3,1 mies. [2,7; 4,0]	0,73 [0,60; 0,88]	0,001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 15. 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-

Punkt końcowy	Czas od randomizacji	Badanie	Liczba chorych	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	
				SAC	CHT
PFS	6 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	46% [39; 53]^	30% [24; 37]^@
PFS	9 mies.#	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	33% [26; 39]	17% [12; 24]
PFS	12 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	21% [15; 28]^&	7% [3; 14]^^^
PFS	18 mies.\$	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	14% [9; 21]	5% [1; 12]

Dane pochodzą z publikacji Clinical Care Options 2022.

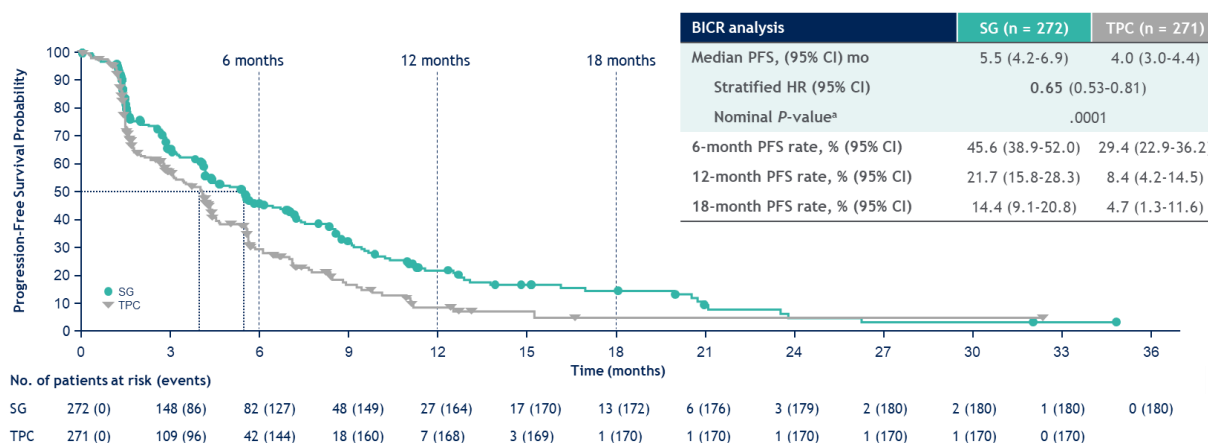
^ 46% [39; 52] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.

@ 29% [23; 36] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.

% 22% [16; 28] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.

^^ 8% [4; 15] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.

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

**Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej zaślepiętej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna, TROPiCS-02) – materiały wnioskodawcy**

Wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby na korzyść SAC. W oparciu o wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiące), redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby wyniosła 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,53 – 0,81] p=0,0001). Różnica odnotowanych median czasu do osiągnięcia progresji choroby wyniosła około 1,5 miesiąca.

Metaanaliza wyników badań TROPiCS-02 i EVER-132-002, w ocenie niezależnej zaślepiętej komisji, także danych z poziomu poszczególnych pacjentów włączanych do badań (metaanaliza IPD), wykazuje zbieżność z wynikami z badania TROPiCS-02.

Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	Badanie	Liczba chorych	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	p*
				SAC	CHT		
OS	12,8 mies.^	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	14,5 mies. [13,0; 16,0]	11,2 mies. [10,2; 12,6]	0,79 [0,65; 0,95]	0,0133

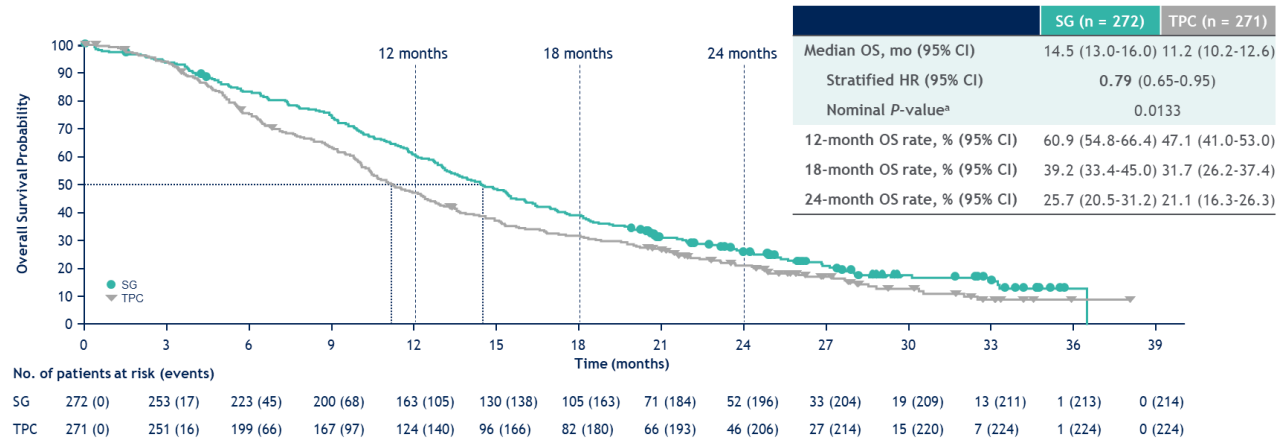
Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	Badanie	Liczba chorych	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	p*
				SAC	CHT		
OS	12,5 mies.#	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	14,4 mies. [13,0; 15,7]	11,2 mies. [10,1; 12,7]	0,79 [0,65; 0,96]	0,02
OS	10,2 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	13,9 mies. [12,7; 15,4]	12,3 mies. [10,8; 14,2]	0,84 [0,67; 1,06]	0,14

*Wartość p raportowana przez autorów badania
#Dane pochodzą z publikacji Tolaney 2023a (analiza eksploracyjna).
^ Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a.

Tabela 17. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Czas od randomizacji	Badanie	Liczba chorych	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	
				SAC	CHT
OS	12 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	61% [55; 66]	47% [41; 53]
OS	18 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	39% [33; 45]	32% [27; 38]#
OS	24 mies.	TROPICS-02	SAC: 272 CHT: 271	25% [19; 31]^	21% [16; 27]^^

32% [26; 37] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a.
^ 26% [21; 31] zgodnie z publikacją Tolaney 2023a, 26% [20; 31] zgodnie z publikacją Tesch 2023.
^^ 21% [16; 26] zgodnie z publikacjami Tolaney 2023a oraz Tesch 2023.



Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza eksploracyjna; TROPICS-02) – materiał wnioskodawcy

Wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia całkowitego. W oparciu o wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiący), redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wyniosła 21% (HR=0,79 [95%CI: 0,65 – 0,95] p=0,0133). Różnica odnotowanych median czasu do osiągnięcia progresji choroby wyniosła około 3,2 miesiąca.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach AKL są korzystniejsze w stosunku do wyników badania TROPiCS-02, zarówno zaprezentowane w ramach głównego scenariusza obliczeń, jak i analizy wrażliwości:

Odpowiedź na leczenie**Tabela 18. Odpowiedź na leczenie dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (analiza finalna; TROPiCS-02)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	Badanie	n/N (%)		RR/OR [95% CI] p	RD/NNT [95% CI]	p
			SAC	CHT			
Ocena niezależnej zaślepionej komisji							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	12,5 mies.	TROPiCS-02	57/272 (21%)	38/271 (14%)	1,49 [1,03; 2,17] OR = 1,63 [1,03; 2,56]	NNT = 15 [8; 176]	0,035 ^c
Całkowita odpowiedź (CR)	12,5 mies.	TROPiCS-02	2/272 (1%)	0/271 (0%)	2,99 [0,12; 73,05]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Częściowa odpowiedź (PR)	12,5 mies.	TROPiCS-02	55/272 (20%)	38/271 (14%)	1,44 [0,99; 2,10]	0,06 [-0,001; 0,13]	bd
Stabilna choroba (SDi) ^a	12,5 mies.	TROPiCS-02	142/272 (52%)	106/271 (39%)	1,33 [1,11; 1,61]	NNT = 8 [5; 21]	bd
Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.	12,5 mies.	TROPiCS-02	35/272 (13%)	22/271 (8%)	1,59 [0,96; 2,63]	0,05 [-0,004; 0,10]	bd
Wskaźnik korzyści klinicznej ^b	12,5 mies.	TROPiCS-02	92/272 (34%)	60/271 (22%)	1,53 [1,16; 2,02] OR = 1,80 [1,23; 2,63]	NNT = 9 [6; 24]	0,0025 ^c
Progresja choroby (PD)	12,5 mies.	TROPiCS-02	58/272 (21%)	76/271 (28%)	0,76 [0,56; 1,02]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd
Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi	12,5 mies.	TROPiCS-02	15/272 (6%)	51/271 (19%)	ND	ND	bd
Ocena badacza ^d							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	12,5 mies.	TROPiCS-02	44/272 (16%)	25/271 (9%)	1,75 [1,11; 2,78] OR = 1,93 [1,14; 3,28]	NNT = 15 [8; 73]	0,0137 ^c
Całkowita odpowiedź (CR)	12,5 mies.	TROPiCS-02	1/272 (<1%)	0/271 (0%)	2,99 [0,12; 73,05]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Częściowa odpowiedź (PR)	12,5 mies.	TROPiCS-02	43/272 (16%)	25/271 (9%)	1,71 [1,08; 2,72]	NNT = 16 [9; 96]	bd
Stabilna choroba (SDi) ^a	12,5 mies.	TROPiCS-02	134/272 (49%)	113/271 (42%)	1,18 [0,98; 1,42]	0,08 [-0,01; 0,16]	bd
Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.	12,5 mies.	TROPiCS-02	44/272 (16%)	32/271 (12%)	1,37 [0,90; 2,09]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
Wskaźnik korzyści klinicznej ^b	12,5 mies.	TROPiCS-02	88/272 (32%)	57/271 (21%)	1,54 [1,15; 2,05] OR = 1,83 [1,24; 2,72]	NNT = 9 [6; 26]	0,0024 ^c
Progresja choroby (PD)	12,5 mies.	TROPiCS-02	77/272 (28%)	82/271 (30%)	0,94 [0,72; 1,22]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi	12,5 mies.	TROPiCS-02	17/272 (6%)	51/271 (19%)	ND	ND	bd

Dane pochodzą z publikacji Rugo 2023a, chyba że zaznaczono inaczej.

- a) Definiowana jako pozytywny punkt końcowy.
 b) Definiowany jako CR + PR + SDi przez ≥ 6 mies.
 c) Wartość raportowana przez autorów badania.
 d) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie niezależnej komisji dla porównania SAC vs CTH w terapii

Ocena niezależnej zaślepionej komisji							
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	12,8 mies. ^a	TROPiCS-02	SAC: 58 CHT: 38	8,1 mies. [6,7; 8,9]	5,6 mies. [3,8; 7,9]	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	12,5 mies. ^b	TROPiCS-02	SAC: 57 CHT: 38	8,1 mies. [6,7; 9,1]	5,6 mies. [3,8; 7,9]	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	10,2 mies.	TROPiCS-02	SAC: 57 CHT: 38	7,4 mies. [6,5; 8,6]	5,6 mies. [3,8; 7,9]	bd	bd
Ocena badacza							
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	12,5 mies. ^c	TROPiCS-02	SAC: 44 CHT: 25	7,0 mies. [5,6; 9,2]	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 20. 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	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR/OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			SAC	CHT			
Ocena niezależnej zaślepionej komisji							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	12,8 mies.	TROPiCS-02	58/272 (21%)	38/271 (14%)	1,52 [1,05; 2,21] OR = 1,66 [1,06; 2,61] p =	NNT = 14 [8; 110]	0,027 ^c
Całkowita odpowiedź (CR)	12,8 mies.	TROPiCS-02	2/272 (1%)	1/271 (0%)	1,99 [0,18; 21,85]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Częściowa odpowiedź (PR)	12,8 mies.	TROPiCS-02	56/272 (21%)	37/271 (14%)	1,51 [1,03; 2,20]	NNT = 15 [8; 160]	bd
Stabilna choroba (SDi) ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	141/272 (52%)	106/271 (39%)	1,33 [1,10; 1,60]	NNT = 8 [5; 23]	bd
Stabilna choroba (SDi) przez ≥ 6 mies.	12,8 mies.	TROPiCS-02	34/272 (13%)	22/271 (8%)	1,54 [0,93; 2,56]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,0025 ^c
Wskaźnik korzyści klinicznej ^b	12,8 mies.	TROPiCS-02	92/272 (34%)	60/271 (22%)	1,53 [1,16; 2,02] OR = 1,80 [1,23; 2,63]	NNT = 9 [6; 24]	bd
Progresja choroby (PD)	12,8 mies.	TROPiCS-02	58/272 (21%)	76/271 (28%)	0,76 [0,56; 1,02]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR/OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			SAC	CHT			
Pacjenci, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi	12,8 mies.	TROPiCS-02	15/272 (6%)	51/271 (19%)	ND	ND	bd

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.

Wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02 wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie m.in. uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W oparciu o wyniki najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiąca), prawdopodobieństwo uzyskania punktu końcowego była ponad 1,5 wyższa w grupie interwencji (RR=1,52 [95%CI: 1,05 – 2,21]), jednakże odnotowany wskaźnik NNT jest relatywnie wysoki i cechuje się szerokim przedziałem ufności (NNT=14 [8; 110]).

Wyniki metaanalizy w AKL wnioskodawcy dla punktu końcowego ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnika korzyści klinicznej są zbieżne z wynikami badania TROPiCS-02.

Ocena jakości życia

W AKL wnioskodawcy zaprezentowano wyniki badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002, w kontekście oceny jakości życia pacjentów. Dodatkowo, w ramach AKL wnioskodawcy dokonano metaanalizy zgromadzonych wyników. Ze względu na ograniczoną wiarygodność zewnętrzną badania EVER-132-002, w AWA zostaną przytoczone wyłącznie wyniki dotyczące badania TROPiCS-02. Wyniki z obydwu badań klinicznych oraz ich metaanaliza są zawarte w AKL wnioskodawcy, w rozdziale 4.6.

W ramach badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 jakość życia pacjentów oceniano przy użyciu trzech kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 – narzędzia przeznaczonego do oceny jakości życia osób z chorobą nowotworową; kwestionariusz składa się z 30 pytań, które dotyczą funkcjonowania pacjenta, występujących objawów oraz ogólnej oceny jakości życia.
- EQ-5D-5L (European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 level version) – umożliwiającego ocenę ogólnego stanu zdrowia na podstawie wizualnej skali analogowej (visual analog scale, VAS); dodatkowo obejmującego ocenę pięciu aspektów funkcjonowania pacjenta: poruszania się, samoobsługi, wykonywania codziennych czynności, odczuwanego bólu i dyskomfortu oraz poziomu lęku i depresji, przy użyciu wskaźnika użyteczności (utility index, UI).
- PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events) – narzędzia stosowanego do oceny jakości życia na pięciostopniowej skali; analiza jakości życia z użyciem narzędzia PRO-CTCAE była dostępna wyłącznie na podstawie wyników badania TROPiCS-02.

Z zastosowaniem w/w wskaźników poddano ocenie zmianę jakości życia pacjentów (skale EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L), zmianę w ocenie jakości życia (EORTC QLQ-C30), oraz odsetek chorych, u których w trakcie leczenia nastąpiło nasilenie ciężkości lub wzrost częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych do 3. lub 4. stopnia (PRO-CTCAE).

Tabela 21. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia a jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	Liczba chorych	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	Wartość p*
				SAC	CHT		
Globalny stan zdrowia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 234 CHT: 207	4,3 mies. [3,1; 5,7]	3,0 mies. [2,2; 3,9]	0,75 [0,61; 0,92]	0,006
Funkcjonowanie fizyczne	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	5,1 mies. [bd]	4,2 mies. [bd]	0,78 [0,64; 0,97]	<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	7,8 mies. [bd]	5,3 mies. [bd]	0,67 [0,54; 0,83]	<0,01

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	Liczba chorych	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	Wartość p*
				SAC	CHT		
Zmęczenie	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 234 CHT: 205	2,2 mies. [1,6; 2,8]	1,4 mies. [1,1; 1,9]	0,73 [0,60; 0,89]	0,002
Duszność	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	5,8 mies. [bd]	4,5 mies. [bd]	0,74 [0,60; 0,92]	<0,05
Bezsennaść	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	6,3 mies. [bd]	4,7 mies. [bd]	0,80 [0,64; 0,99]	<0,05
Biegunka	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	2,3 mies. [bd]	6,1 mies. [bd]	1,41 [1,15; 1,73]	<0,01
Trudności finansowe	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	9,8 mies. [bd]	8,0 mies. [bd]	0,77 [0,61; 0,95]	<0,05
Wynik sumaryczny ^b	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	5,1 mies. [bd]	5,5 mies. [bd]	0,92 [0,75; 1,14]	bd

Wartość p raportowana przez autorów badania.
a) Czas do istotnego pogorszenia: od randomizacji do pogorszenia ≥10 pkt lub zgonu.
b) Wynik sumaryczny wg autorów publikacji.
Bd – brak danych

W oparciu o wyniki badania TROPiCS-02 uzyskano znamiennej statystycznie różnicę w czasie do istotnego klinicznie pogorszenia się jakości życia, mierzoną kwestionariuszem EORTC QOL-C30 w kontekście globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, zmęczenia, bólu i duszności. Natomiast istotnie statystycznie szybciej odnotowywano pojawienie się biegunki.

Tabela 22. 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) – wybrane wyniki

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	Liczba chorych	LSM [95% CI]		LSMD [95% CI]	Wartość p*
				SAC	CHT		
Funkcjonowanie fizyczne	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	0,44 [-2,95; 3,82]	-3,42 [-7,03; 0,18]	3,86 [0,87; 6,86]	0,012
Duszność	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	-1,01 [-5,96; 3,94]	3,24 [-2,05; 8,53]	-4,25 [-8,45; -0,06]	<0,05
Biegunka	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 236 CHT: 210	9,47 [4,78; 14,17]	-0,91 [-6,03; 4,21]	10,38 [6,32; 14,45]	<0,01

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.

W oparciu o wyniki badania TROPiCS-02 uzyskano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (baseline), uzyskując dla grupy interwencji korzystniejsze wyniki dla domeny „funkcjonowanie fizyczne” i „duszności”. Odnotowano gorsze wyniki w zakresie domeny „Biegunka”.

Tabela 23. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia^a jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L dla porównania SAC vs CHT

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	Liczba chorych	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	Wartość p*
				SAC	CHT		
EQ-5D-5L UI	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 238 CHT: 207	5,7 mies. [bd]	5,3 mies. [bd]	0,89 [0,72; 1,10]	bd
EQ-5D-5L VAS	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 238 CHT: 207	4,7 mies. [bd]	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 ≥ 7 pkt odpowiednio dla EQ-5D-5L UI oraz EQ-5D-5L VAS.

Wyniki badania TROPiCS-02 wskazują na korzystniejsze wyniki uzyskiwane w ramieniu interwencji w zakresie pogorszenia się jakości życia mierzonej narzędziem EQ-5D-5L VAS. Odnotowano różnicę 21% redukcji ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego (HR = 0,79 [95% CI: 0,65 – 0,98] p < 0,05), zaś różnice obserwowanych median czasu wyniosła około 1,2 miesiąca.

Tabela 24. Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej (baseline) dla porównania SAC vs CHT

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	Liczba chorych	LSM [95% CI]		LSMD [95% CI]	Wartość p*
				SAC	CHT		
EQ-5D-5L UI	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 238 CHT: 207	0,05 [0,02; 0,09]	0,03 [-0,00; 0,07] ^a	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
EQ-5D-5L VAS	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	SAC: 238 CHT: 207	2,20 [-1,01; 5,41]	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.

Tabela 25. Odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło pogorszenie do 3. lub 4. stopnia zgodnie z kwestionariuszem – wybrane wyniki

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR/OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
			SAC	CHT		
Nasilenie zaparc (umiarkowane lub silne)	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	39/229 (17%)	22/220 (10%)	1,70 [1,04; 2,78]	NNH = 14 [7; 132]
Częstość występowania biegunki (czasami lub często)	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	83/231 (36%)	26/217 (12%)	3,00 [2,01; 4,47]	NNH = 4 [3; 6]
Nasilenie bólu brzucha (umiarkowane lub silne)	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	38/223 (17%)	17/216 (8%)	2,17 [1,26; 3,72]	NNH = 10 [6; 32]
Ilość wypadania włosów (częściowo lub znacznie)	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	171/225 (76%)	55/219 (25%)	3,03 [2,38; 3,85]	NNH = 1 [1; 2]

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.

Wyniki badania TROPiCS-02 wskazują na uzyskanie większego odsetka pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło pogorszenie do 3. lub 4. stopnia, w zakresie objawów ze strony układu pokarmowego oraz w kontekście wypadania włosów. Na szczególną uwagę zasługuje punkt końcowy częstość występowania biegunki (czasami lub często), w przypadku którego ryzyko odnotowania punktu końcowego wzrosło trzykrotnie, w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 3,00 [95%CI: 2,01 – 4,47], NNH = 4 [3; 6]).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach Analizy Weryfikacyjnej przytoczono wyniki dotyczące zdarzeń i działań niepożądanych, w przypadku których odnotowano istotne statystycznie wyniki dla porównania SAC vs CHT w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02.

Zaprzestanie terapii

Tabela 26. Zaprzestanie terapii dla porównania SAC vs CHT w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	Wartość p*
			SAC	CHT			
Ocena niezależnej zasłepionej komisji							
Zaprzestanie terapii ogółem ^a	12,5 mies.	TROPiCS-02	259/268 (97%)	247/249 (99%)	0,97 [0,95; 0,999]	NNT = 40 [21; 770]	bd
Zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby ^a	12,5 mies.	TROPiCS-02	217/268 (81%)	199/249 (80%)	1,01 [0,93; 1,10]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
Zaprzestanie terapii z powodu AE ^a	12,5 mies.	TROPiCS-02	18/268 (7%)	11/249 (4%)	1,52 [0,73; 3,15]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Zaprzestanie terapii spowodowane zgonem ^a	12,5 mies.	TROPiCS-02	3/268 (1%)	2/249 (1%)	1,39 [0,23; 8,27]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd

*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 & Laird).

Wyniki oceny bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badania TROPiCS-02 nie wykazały istotnej przewagi w kontekście zaprzestania terapii. Uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej terapii w zakresie *zaprzestanie terapii ogółem*, jednak wynik był na granicy istotności statystycznej, zaś istotność kliniczna jest dyskusyjna (RR=0,97 [95%CI: 0,95 – 0,999] NNT=40 [95%CI: 21 – 770]).

Wyniki metaanalizy wnioskodawcy nie wykazały istotnych statystycznie wyników dla w/w punktów końcowych.

Wyniki odnoszące się do całości danych wykorzystanych w AKL wnioskodawcy w ramach oceny bezpieczeństwa zawarte są w rozdziale 4.4 – 4.6 oraz 8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania SAC vs CHT w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
TEAE						
TEAE ogółem ^a	12,5 miesiąca	TROPICS-02	268/268 (100%) ^a	239/249 (96%) ^a	1,04 [1,01; 1,07] ^a	NNH = 24 [15; 68] ^a
TEAE ≥3. Stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	198/268 (74%)	150/249 (60%)	1,23 [1,08; 1,39]	NNH = 7 [4; 17]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	199/268 (74%) ^b	149/249 (60%) ^b	1,24 [1,10; 1,40]	NNH = 6 [4; 15]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	17/268 (6%) ^b	11/29 (4%) ^b	1,44 [0,69; 3,01]	0,02 [-0,02; 0,06]
	12,8 miesiąca	TROPICS-02	17/268 (6%) B	11/249 (4%) B	1,44 [0,69; 3,01]	0,02 [-0,02; 0,06]

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii ^d	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	178/268 (66%)	109/249 (44%)	1,52 [1,29; 1,79]	NNH = 4 [3; 7]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	178/268 (66%) ^b	109/249 (44%) ^b	1,52 [1,29; 1,79]	NNH = 4 [3; 7]
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	90/268 (34%)	82/249 (33%)	1,02 [0,80; 1,30]	0,01 [-0,07; 0,09]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	91/268 (34%) ^b	82/249 (33%) ^b	1,03 [0,81; 1,32]	0,01 [-0,07; 0,09]
TEAE prowadzące do zgonu ^b	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	6/268 (2%)	0/249 (0%)	12,08 [0,68; 213,36]	0,02 [0,003; 0,04]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	6/268 (2%) ^b	0/249 (0%) ^b	12,08 [0,68; 213,36]	0,02 [0,003; 0,04]
TRAE						
TRAE ogółem ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	260/268 (97%)	217/249 (87%)	1,11 [1,06; 1,17]	NNH= 10 [6; 19]
TRAE ≥3. Stopnia ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	173/268 (65%)	128/249 (51%)	1,26 [1,08; 1,46]	NNH = 7 [4; 21]
TRAE prowadzące do zgonu	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	1/268 (<1%)	0/249 (0%)	2,79 [0,11; 68,12]	0,004 [-0,01; 0,01]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	1/268 (<1%) ^{b,c}	0/249 (0%) ^b	2,79 [0,11; 68,12]	0,004 [-0,01; 0,01]
TRAE prowadzące do czasowego przerwania terapii ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	161/268 (60%)	91/249 (37%)	1,64 [1,36; 1,99]	NNH = 4 [3; 6]
redukcji dawek leku ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	88/268 (33%)	79/249 (32%)	1,03 [0,81; 1,33]	0,01 [-0,07; 0,09]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	7/268 (3%)	9/249 (4%)	0,72 [0,27; 1,91]	-0,01 [-0,04; 0,02]
SAE						
SAE ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	74/268 (28%)	48/249 (19%)	1,43 [1,04; 1,97]	NNH = 12 [6; 92]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	74/268 (28%) ^b	48/249 (19%) ^b	1,43 [1,04; 1,97]	NNH = 12 [6; 92]
SAE ≥3. Stopnia ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	67/268 (25%)	44/249 (18%)	1,41 [1,01; 1,99]	NNH = 13 [6; 326]
SAE uznane za związane z leczeniem ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	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 ^a	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	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.

Oceniając bezpieczeństwo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia na szczególną uwagę zasługuje:

- zwiększenie ryzyka TEAE ≥3. stopnia (RR=1,24 [95%CI: 1,10 – 1,40]; NNH=6 [95%CI: 4 – 15])
- zwiększenie ryzyka TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii (RR=1,52 [95%CI: 1,29 – 1,79]; NNH=4 [95%CI: 3 – 7])

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAE prowadzących do redukcji dawek leku oraz TEAE prowadzących do zgonu.

W kontekście zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie oraz klinicznie różnicę w zakresie

- TRAE prowadzących do czasowego przerwania terapii (RR=1,64 [95%CI: 1,36 – 1,99] NNH=4 [95%CI: 3 – 6])

Nie odnotowano różnic w zakresie redukcji dawek leku oraz TRAE prowadzących do zaprzestania terapii.

Tabela 28. TEAE ≥3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów c dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- badanie TROPiCS-02 – wyniki istotne statystycznie

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	Wartość p*
			SAC	CTH			
Neutropenia ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	140/268 (52%)	97/249 (39%)	1,34 [1,11, 1,63]	NNH = 7 [4; 20]	bd
Niedokrwistość ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	20/268 (7%)	8/249 (3%)	2,32 [1,04, 5,18]	NNH = 23 [12; 240]	bd
Trombocytopenia ^b	12,8 mies.	TROPiCS-02	1/268 (<1%)	9/249 (4%)	0,10 [0,01; 0,81]	NNT = 31 [18; 124]	bd
Biegunka ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	27/268 (10%)	3/249 (1%)	8,36 [2,57, 27,22]	NNH = 11 [7; 19]	bd
Ból brzucha ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	10/268 (4%)	2/249 (1%) ^a	4,65 [1,03, 20,99]	NNH = 34 [18; 248]	bd

AST – aminotranferaza asparaginianowa; *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 ≥3. stopnia występujące u ≥10% pacjentów. b) Dane pochodzą z raportu EMA. c) Chyba, że zaznaczono inaczej. d) Wybrano model losowy (DerSimonian & Laird).

Tabela 29. TEAE ≥3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów c dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- wyniki badania TROPiCS-02 – wyniki istotne statystycznie

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	Wartość p*
			SAC	CTH			
Neutropenia ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	140/268 (52%)	97/249 (39%)	1,34 [1,11, 1,63]	NNH = 7 [4; 20]	bd
Niedokrwistość ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	20/268 (7%)	8/249 (3%)	2,32 [1,04, 5,18]	NNH = 23 [12; 240]	bd
Trombocytopenia ^b	12,5 mies.	TROPiCS-02	1/268 (<1%)	9/249 (4%)	0,10 [0,01; 0,81]	NNT = 31 [18; 124]	bd
Biegunka ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	27/268 (10%)	3/249 (1%)	8,36 [2,57, 27,22]	NNH = 11 [7; 19]	bd
Ból brzucha ^a	12,8 mies.	TROPiCS-02	10/268 (4%)	2/249 (1%) ^a	4,65 [1,03, 20,99]	NNH = 34 [18; 248]	bd

AST – aminotranferaza asparaginianowa; *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 ≥3. stopnia występujące u ≥10% pacjentów.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

c) Chyba, że zaznaczono inaczej.

d) Wybrano model losowy (DerSimonian & Laird).

Tabela 30. TRAE 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) – wyniki istotne statystycznie

Stosunek statystyczny						
Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
Zdarzenia hematologiczne						
Neutropenia ^a Ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	188/268 (70%)	134/249 (54%)	1,30 [1,13; 1,50]	NNH = 6 [4; 12]
Neutropenia ^a ≥3. Stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	136/268 (51%)	95/249 (38%)	1,33 [1,09; 1,62]	NNH = 7 [4; 24]
Niedokrwistość ^b	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	91/268 (34%)	62/249 (25%)	1,36 [1,04; 1,79]	NNH = 11 [5; 80]
Trombocytopenia ^c Ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	17/268 (6%)	41/249 (17%)	0,39 [0,22; 0,66]	NNT = 10 [7; 22]

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
Trombocytopenia^a ≥3. Stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	1/268 (<1%)	9/249 (4%)	0,10 [0,01; 0,81]	NNT = 31 [18; 124]
TEAE prowadzące do zgonu^b	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	6/268 (2%)	0/249 (0%)	12,08 [0,68; 213,36]	0,02 [0,003; 0,04]
	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	6/268 (2%) b	0/249 (0%) b	12,08 [0,68; 213,36]	0,02 [0,003; 0,04]
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe						
Biegunka ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	152/268 (57%)	42/249 (17%)	3,36 [2,50; 4,52]	NNH = 2 [2; 3]
Biegunka ≥3. stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	25/268 (9%)	3/249 (1%)	7,74 [2,37; 25,33]	NNH = 12 [8; 22]
Nudności	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	148/268 (55%)	77/249 (31%)	1,79 [1,44; 2,21]	NNH = 4 [3; 6]
Wymioty	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	51/268 (19%)	30/249 (12%)	1,58 [1,04; 2,40]	NNH = 14 [7; 127]
Ból brzucha	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	34/268 (13%)	17/249 (7%)	1,86 [1,07; 3,24]	NNH = 17 [9; 126]
Pozostałe						
Łysienie Ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	123/268 (46%)	41/249 (17%)	2,79 [2,05; 3,79]	NNH = 3 [2; 4]
Zmęczenie Ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	101/268 (38%)	73/249 (29%)	1,29 [1,004; 1,65]	NNH = 11 [6; 373]
Neuropatia^f Ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	24/268 (9%)	39/249 (16%)	0,57 [0,35; 0,92]	NNT = 15 [9; 96]
Zwiększenie stężenia ALT ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	12/268 (5%)	24/249 (10%)	0,46 [0,24; 0,91]	NNT = 20 [11; 136]
Zwiększenie stężenia ALT ≥3. stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	0/268 (0%)	6/249 (2%)	0,07 [0,004; 1,26]	NNT = 42 [23; 276]
Zwiększenie stężenia AST	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	11/268 (4%)	28/249 (11%)	0,37 [0,19; 0,72]	NNT = 14 [9; 40]

Tabela 31. TEAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u ≥10% pacjentów oraz ≥3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania SAC vs CHT w terapii zaawansowanego raka – wyniki istotne statystycznie

pacjentów dla porównania SAC vs CHT w terapii zaawansowanego raka – wyniki istotne statystycznie						
Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
Zdarzenia hematologiczne						
Neutropenia ^b Ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	189/268 (71%)	136 /249 (55%)	1,29 [1,13, 1,48]	NNH = 6 [4; 13]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	189/268 (71%)a	136/249 (55%)a	1,29 [1,13, 1,48]	NNH = 6 [4; 13]
Neutropenia ^b ≥3. stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	138/268 (51%)	97/249 (39%)	1,32 [1,09, 1,60]	NNH = 7 [4; 24]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	140/268 (52%)a	(39%)a	1,34 [1,11, 1,63]	NNH = 7 [4; 20]
Leukopenia ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	38/268 (14%)	25/249 (10%)	1,41 [0,88, 2,27]	0,04 [-0,01, 0,10]
Trombocytopenia ^d ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	17/268 (6%)	41/249 (16%)	0,39 [0,22, 0,66]	NNT = 10 [7; 22]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	17/268 (6%)a	41/249 (16%)a	0,39 [0,22, 0,66]	NNT = 10 [7; 22]
Trombocytopenia ^d ≥3. stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	1/268 (<1%) a	9/249 (4%)a	0,10 [0,01, 0,81]	NNT = 31 [18; 124]

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe						
Biegunka ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	166/268 (62%)	57/249 (23%)	2,71 [2,11, 3,46]	NNH = 2 [2; 3]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	166/268 (62%) a	57/249 (23%) a	2,71 [2,11, 3,46] a	NNH = 2 [2; 3] a
Biegunka ≥3. stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	27/268 (10%)	3/249 (1%)	8,36 [2,57, 27,22]	NNH = 11 [7; 19]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	27/268 (10%) a	3/249 (1%) a	8,36 [2,57, 27,22]	NNH = 11 [7; 19]
Nudności ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	157/268 (59%)	87/249 (35%)	1,68 [1,38, 2,04]	NNH = 4 [3; 6]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	157/268 (59%)a	87/249 (35%)a	1,68 [1,38, 2,04]	NNH = 4 [3; 6]
Zaparcia ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	93/268 (35%)	61/249 (24%)	1,42 [1,08, 1,86]	NNH = 9 [5; 41]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	93/268 (35%)a	61/249 (24%)a	1,42 [1,08, 1,86]	NNH = 9 [5; 41]
Wymioty ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	64/268 (24%)	39/249 (16%)	1,52 [1,06, 2,18]	NNH = 12 [6; 71]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	64/268 (24%)a	39/249 (16%)a	1,52 [1,06, 2,18]	NNH = 12 [6; 71]
Ból brzucha ≥3. stopnia	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	10/268 (4%)a	2/249 (1%)a	4,65 [1,03, 20,99]	NNH = 34 [18; 248]
Pozostałe zdarzenia						
Łysienie ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	128/268 (48%)	46/249 (18%)	2,59 [1,94, 3,45]	NNH = 3 [2; 4]
	12,8 miesiąca	TROPiCS-02	128/268 (48%)a	46/249 (18%)a	2,59 [1,94, 3,45]	NNH = 3 [2; 4]
Kaszel ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	33/268 (12%)	18/249 (7%)	1,70 [0,98, 2,95]	NNH = 19 [9; 34411]
Świąd ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	32/268 (12%)	6/249 (2%)	4,96 [2,11, 11,65]	NNH = 10 [7; 19]
Hipokaliemia ogółem	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	29/268 (11%)	9/249 (4%)	2,99 [1,45, 6,20]	NNH = 13 [8; 35]

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 $\geq 15\%$ pacjentów oraz ≥ 3 . stopnia występujące u $\geq 10\%$ 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 32. SAE dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (TROPiCS-02) – wyniki istotne statystycznie

Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
Zdarzenia żołądkowo jelitowe						
Biegunka	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	13/268 (5%)	1/249 (<1%)	12,08 [1,59, 91,66]	NNH = 22 [14; 56]
Neutropeniczne zapalenie okrężnicy	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	5/268 (2%)	0/249 (0%)	10,22 [0,57, 183,93]	NNH = 53 [27; 1161]
Ból brzucha	12,5 miesiąca	TROPiCS-02	6/268 (2%)	0/249 (0%)	12,08 [0,68, 213,36]	NNH = 44 [24; 317]

Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 33 TEAE ≥ 3 . stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania SAC vs CTH w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- (EVER-132-002) – wyniki istotne statystycznie

Adak piersi HR+ HER2- (EVER-152-002) – Wyniki istotnie statystyczne						
Punkt końcowy	Okres obserwacji (MEDIANA)	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
			SAC	CHT		
Zdarzenia hematologiczne						
Niedokrwistość	13,4 miesiąca	TROPiCS-02	30/165 (18%)	10/164 (6%)	2,98 [1,51; 5,90]	NNH = 8 [5; 19]
Zdarzenia niehematologiczne						
Biegunka	13,4 miesiąca	TROPiCS-02	11/165 (7%)	0/164 (0%)	22,86 [1,36; 384,78]	NNH = 15 [9; 37]
Zmęczenie	13,4 miesiąca	TROPiCS-02	12/165 (7%)	3/164 (2%)	3,98 [1,14; 13,83]	NNH = 18 [10; 101]
Zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy	13,4 miesiąca	TROPiCS-02	1/165 (1%)	10/164 (6%)	0,10 [0,01; 0,77]	NNT = 19 [11; 61]

Zgodnie z treścią AKL wnioskodawcy, podsumowując analizę zdarzeń niepożądanych:

„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 ≥ 3 . stopnia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 26).

Szczegółowa analiza występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 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 Trodelvy w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku [4, 20].”

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach realizacji poszerzonej analizy bezpieczeństwa, autorzy AKL wnioskodawcy dokonali wyszukiwania informacji dotyczących interwencji oraz komparatorów na stronach internetowych:

- 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)
- EudraVigilance
- Vigibase/WHO Uppsala Monitoring Centre
- FAERS – FDA Adverse Events System

W ramach przeprowadzenia niniejszej AWA, zostaną zaprezentowane kluczowe informacje dotyczące terapii wnioskowanej. Całość zaprezentowanych przez wnioskodawcę informacji i danych jest dostępne w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

- Na stronie EMA zidentyfikowano trzy dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).
 - Dokument z czerwca 2023 roku odnosi się do zmian w ChPL oraz ulotce produktu leczniczego w związku z rozszerzeniem wskazań do stosowania leku Trodelvy.
 - W dokumencie z marca 2023 roku zawarto zalecenie dotyczące uzupełnienia ChPL i ulotki o informacje na temat zapalenia płuc jako często występującego działania niepożądanego.

- Dokument z maja 2024 roku dotyczy propozycji usunięcia wybranych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w związku z przedłożeniem zaktualizowanego planu zarządzania ryzykiem oraz dodania wyników badania IMMU-132-15.
- Na stronie EMA zamieszczono również informację, że SAC podlega dodatkowemu monitorowaniu w zakresie bezpieczeństwa.
- Na stronie FDA odnaleziono komunikaty dotyczące zmian w ChPL obejmujących środki ostrożności oraz ryzyko wystąpienia neutropenii, biegunki, nudności, wymiotów i reakcji związanych z infuzją, a także uzupełnienie informacji o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1.
- W zasobach EudraVigilance (stan na 27 sierpnia 2024 roku) od czasu wprowadzenia na rynek sacytuzumabu govitekanu (co miało miejsce w roku 2021) zgłoszono 2 301 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu.
- W zasobach VigiBase prowadzonego przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization), a dokładnie przez WHO Uppsala Monitoring Centre), od czasu rozpoczęcia zgłaszania zdarzeń dla sacytuzumabu govitekanu (tj. od roku 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. Dokładne tabelaryczne zestawienie zawarte jest w Tabeli 55 na stronach 87 i 88 AKL wnioskodawcy.
- W zasobach FAERS odnaleziono dane dotyczące działań niepożądanych dotyczących oczu, które wystąpiły u pacjentów leczonych SAC zarówno w wskazaniu HR+ HER2-, jak i TNBC. Dane były gromadzone od momentu pierwszego zgłoszenia, przy czym dokładna data nie została podana, aż do trzeciego kwartału 2023 roku. Spośród łącznie 2491 zgłoszonych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących SAC, zdarzenia okulistyczne stanowiły 0,72%.
- Na stronach URPL i MHRA nie odnotowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SAC.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL:

W ramach AKL wnioskodawcy zaprezentowano dane dotyczące najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w charakterystykach produktów leczniczych terapii wnioskowanej oraz komparatorów. Pełne, tabelaryczne zestawienie dostępne jest w rozdziale 8.4 AKL wnioskodawcy.

Zgodnie z jego treścią, „*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%).*”

Uzupełniając powyższe o dodatkowe informacje uwzględnione w ChPL produktu leczniczego Trodelvy:

- Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (50,7%), leukopenia (10,5%), biegunka (10,3%), niedokrwistość (9,3%), zmęczenie (6,8%), gorączka neutropeniczna (6,1%), hipofosfatemia (4,2%), duszność (3,1%), limfopenia (2,9%), ból brzucha (2,8%), nudności (2,8%), wymioty (2,5%), hipokaliemia (2,5%), zapalenie płuc (2,3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,2%).
- Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem govitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,8%), biegunka (3,9%), neutropenia (2,6%) oraz zapalenie płuc (2%).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego, przeprowadzonego w dniu 16.06.2025 r. zidentyfikowano na stronie internetowej EMA dokument Planu Zarządzania Ryzykiem dla leku Trodelvy.

W ramach Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla leku Trodelvy dokonano oceny profilu bezpieczeństwa oraz zaprezentowano strategię dla minimalizacji ryzyka związanego z jego stosowaniem.

W RMP wyróżniono kluczowe ryzyka związane ze stosowaniem sacytuzumabu govitekanu, w tym:

- Neutropenia i związane z nią zakażenia, które mogą prowadzić do poważnych powikłań.
- Biegunka o ciężkim przebiegu, wymagająca odpowiedniego monitorowania i leczenia wspomagającego.
- Reakcje związane z infuzją, które mogą wystąpić podczas podawania leku.
- Potencjalne ryzyko toksyczności narządowej, w tym uszkodzenia wątroby.

Plan identyfikuje także potencjalne ryzyka wymagające dalszego monitorowania, czyli:

- Działania niepożądane związane z układem nerwowym.
- Możliwe interakcje lekowe wpływające na bezpieczeństwo terapii.

Aby ograniczyć ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych przewidziano takie działania, jak m.in.:

- Szczegółowe monitorowanie pacjentów pod kątem objawów neutropenii oraz biegunek.
- Edukacja personelu medycznego i pacjentów w zakresie rozpoznawania i postępowania z działaniami niepożądanymi.
- Aktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) o najnowsze dane dotyczące bezpieczeństwa.

Wdrożenie systemu dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa (additional monitoring) z obowiązkiem raportowania nowych zdarzeń niepożądanych.

RMP przewiduje kontynuację zbierania danych bezpieczeństwa poprzez badania obserwacyjne oraz rejestry pacjentów, które umożliwią dalszą ocenę profilu ryzyka i korzyści terapeutycznych. Szczególny nacisk położono na monitorowanie częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych oraz identyfikację czynników ryzyka.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwań własnych, zidentyfikowano raport EMA dot. rejestracji leku Trodelvy we wnioskowanym wskazaniu klinicznym (EMA 2023). Podsumowując to opracowanie analityczne wskazano, że w badaniu IMMU-132-09 (TROPiCS-02) Trodelvy wykazał istotną statystycznie poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS; mediana 5,5 vs 4,0 miesiąca, HR=0,66; 95%CI: 0,53–0,83; p=0,0003, pośrednia analiza danych cut-off 03.01.2022) oraz całkowitego przeżycia (OS; mediana 14,4 vs 11,2 miesiąca, HR=0,79; 95%CI: 0,65–0,96; p=0,02, końcowa analiza danych cut-off 01.07.2022), zaś odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) również był wyższy w ramieniu Trodelvy (21% vs 14% OR=1,63; 95%CI: 1,03–2,56, p=0,0348). Odnotowano jednak, że profil bezpieczeństwa Trodelvy jest mniej korzystny w porównaniu do chemioterapii, głównie z powodu wysokiego odsetka ciężkich zdarzeń hematologicznych (neutropenia 70,5%, w tym G3+ 73,9%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka 61,9%, w tym G3+ ≥5%). Poważne działania niepożądane wykazało 27,6% pacjentów, natomiast odsetek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniósł 6,3%.

Podsumowując, oceniono że Trodelvy zapewnia istotną klinicznie korzyść w zakresie przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2– po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia. Uznano, że poprawa mediany przeżycia całkowitego wynosząca 3,2 miesiąca w analizowanej populacji pacjentów stanowi istotną klinicznie korzyść (ang. clinically relevant benefit) która przeważa wyższą toksyczność, w porównaniu z chemioterapią standardową, stosowaną jako komparator. Profil bezpieczeństwa ostatecznie uznano za akceptowalny, ale wymagającym monitorowania profilu bezpieczeństwa. Ogólny bilans korzyści i ryzyka oceniono jako korzystny w ocenianej populacji pacjentów.

Odnaleziono także przegląd piśmiennictwa opublikowany po zakończeniu prac nad AKL wnioskodawcy, opisujący profil bezpieczeństwa stosowania sacituzumab govitecan u pacjentów z rakiem sutka (Dacoregio 2025).

Do przeglądu włączono siedem badań – trzy randomizowane badania kliniczne oraz cztery badania jednoramienne fazy I/II. Uwzględniono łącznie 928 pacjentów leczonych sacituzumabem govitecanem oraz 576 pacjentów otrzymujących terapię wybraną przez lekarza. Analizowana populacja była szersza w stosunku do uwzględnionej w AWA. Większość z nich miała potrójnie ujemny rak piersi (54,4%), obecność przerzutów (89,8%) i była uprzednio przeszła przez przynajmniej dwie linie leczenia. Najczęstsze działania niepożądane wszystkich stopni były neutropenia (70%), nudności (62%), biegunka (54%) oraz niedokrwistość (51%). Odnotowane zdarzenia niepożądanych o ciężkim nasileniu (≥3 stopnia) to neutropenia – wystąpiła u 46% pacjentów. W porównaniu do leczenia z wyboru lekarza, stosowanie SG wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii (OR=3,11, 95%CI: 1,62–5,99, I2=81%; p<0,001), biegunki (OR=6,82; 95% CI: 3,99–11,66, I2 = 64%; p<0,001) oraz niedokrwistości (OR=2,26 95%CI: 1,20–4,27, I2=78%; p=0,012). Redukcję dawki zgłoszono odnotowano u 22% pacjentów, zaś przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych u 4%. Zarejestrowano 19 zgonów (2%), z których większość nie została uznana za związane z leczeniem. Autorzy opracowania podkreślili potrzebę opracowania protokołów profilaktycznych oraz strategii ograniczających toksyczność związaną z leczeniem sacituzumabem govitecanem.

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

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego przeprowadzonego 16.06.2025 r. nie zidentyfikowano komunikatów bezpieczeństwa bądź innych ostrzeżeń związanych ze stosowaniem wnioskowanego leku skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Trodelvy w populacji pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) porównał wnioskowane leczenie ze standardową, jednoskładnikową chemioterapią.

W tym celu przeprowadził przegląd systematyczny piśmiennictwa, którego metodyka i sposób realizacji zostały pozytywnie zweryfikowane przez Analityków Agencji. Nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych, badań obserwacyjnych lub badań wtórnych, które powinny być zostać włączone do AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca w analizie klinicznej uwzględnił badanie rejestracyjne TROPiCS-02 oraz EVER-132-002, dokonał oceny ich heterogenności oraz zagregowania wyników dla kluczowych punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy wskazują na istotnie statystyczną przewagę stosowania SAC vs CTH w zakresie m.in. PFS (HR=0,62 [95%CI: 0,50; 0,77]) wyniki danych indywidualnych pacjentów) oraz OS (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,80] wyniki danych indywidualnych pacjentów), oraz wyższą toksyczność terapii wnioskowanej w porównaniu do komparatora. Odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (77% vs 64%, RR=1,21 [95%CI: 1,11; 1,33], NNH=7 [95%CI: 5; 13]) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (26% vs 19%, RR=1,33 [95%CI: 1,03; 1,72], NNH=12 [95%CI: 6; 92]).

Ze względu na odnotowaną heterogeniczność badań TROPiCS-02 (rejestracyjne) oraz EVER-132-002, w kontekście charakterystyki włączanych do nich pacjentów, Analitycy Agencji uznali, że wnioski oparte o badanie rejestracyjne będą najbardziej adekwatne dla podejmowania decyzji w zakresie refundowania wnioskowanego leku w polskiej populacji, m.in. ze względu na pochodzenie etniczne pacjentów. W ramach badania EVER-132-002 włączono wyłącznie pacjentów pochodzących z Azji. Kolejnym argumentem za oparciem wnioskowania o wyniki badania rejestracyjnego, jest mniejsza skala zużycia nierefundowanej w Polsce erybuliny (48% vs 79% w badaniu EVER-132-002).

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej, są różnice w zakresie chemioterapii stosowanej w badaniu klinicznym w stosunku do polskiej praktyki. Aktualnie stosowane w Polsce chemioterapeutyki

Różnice zostały dodatkowo potwierdzone przez Eksperta Klinicznego ankietowanego przez Agencję. KW Joanna Streb wskazała, iż obecnie stosowane technologie w ocenianym wskazaniu to głównie kapecytabina, karboplatyna, winorelbina, oraz gemcytabina.

Nie kwestionując skuteczności wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu oraz wykazania istotnej statystycznie i klinicznie przewagi nad aktywnym leczeniem, tj. standardową chemioterapią, kluczowym ograniczeniem dla przeprowadzenia oceny klinicznej leku, adekwatnej dla polskiej populacji, są różnice w zakresie terapii stosowanej przez pacjentów z grupy kontrolnej.

Należy w tym miejscu odnotować, że w oparciu o wstępną analizę kliniczną przeprowadzoną w ramach APD wnioskodawcy, zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dot. erybuliny. Ich wyniki sugerują, że erybulina wykazuje skuteczność co najmniej porównywalną, a w niektórych przypadkach wyższą, niż inne cytostatyki stosowane obecnie w polskich warunkach klinicznych.

Zbliżone wnioski wynikają z przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej (Zhao 2021), w której porównano erybulinę m.in. z kapecytabiną, gemcytabiną, iksabepilonem, utidelonem, winorelbina oraz leczeniem według decyzji lekarza. W analizie tej wykazano, że stosowanie erybuliny w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia w porównaniu do leczenia z wyboru lekarza lub schematu GEM + WIN, jak również z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby względem terapii według decyzji lekarza

W związku z powyższym, zasadne jest przyjęcie założenia, że wyniki leczenia w ramieniu kontrolnym badania TROPiCS-02 można odnieść do efektów osiąganych w populacji pacjentów leczonych chemioterapią w Polsce. Należy podkreślić, że jest to założenie ostrożne i konserwatywne, prawdopodobnie zaniżające różnicę w efektach klinicznych stosowania Trodelvy względem dostępnych w analizowanym wskazaniu terapii.

Wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02 wskazują na:

- istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia wolnego od progresji. W oparciu o wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiący), redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby wyniosła 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,53 – 0,81] p=0,0001). Różnica odnotowanych median czasu do osiągnięcia progresji choroby wyniosła około 1,5 miesiąca (mediana dla SAC=5,5 mies. [95%CI: 4,2 – 6,9] vs mediana dla CHT=4,0 mies. [95%CI: 3,0 – 4,4]),
- istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia całkowitego. W oparciu o wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiący), redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wyniosła 21% (HR = 0,79 [95%CI: 0,65 – 0,95] p = 0,0133). Różnica odnotowanych median czasu do wystąpienia zgonu wyniosła około 3,2 miesiąca (mediana dla SAC=14,5 mies. [95%CI: 13,0 – 16,0] vs mediana dla CHT=11,2 mies. [95%CI: 10,2 – 12,6]),
- istotną statystycznie różnicę w zakresie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W oparciu o wyniki najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiąca), prawdopodobieństwo uzyskania punktu końcowego była ponad 1,5 wyższa w grupie interwencji (RR=1,52 [95%CI: 1,05 – 2,21]), jednakże odnotowany wskaźnik NNT jest relatywnie wysoki i cechuje się szerokim przedziałem ufności (NNT=14 [8; 110]),
- znamiennej statystycznie różnicę w czasie do istotnego klinicznie pogorszenia się jakości życia, mierzoną kwestionariuszem EORTC QOL-C30 w kontekście m.in.:
 - globalnego stanu zdrowia (HR=0,75 [95%CI: 0,61 – 0,92])
 - funkcjonowania fizycznego (HR=0,78 [95%CI: 0,64 – 0,97])
 - funkcjonowania emocjonalnego (HR=0,67 [95%CI: 0,54 – 0,83])
 - zmęczenia (HR=0,73 [95%CI: 0,60 – 0,89])
 - duszności (HR=0,74 [95%CI: 0,60 – 0,92])
 - bezsenności (HR=0,80 [95%CI: 0,64 – 0,99])
 - istotnie statystycznie szybciej odnotowywano pojawienie się
 - biegunki (HR=1,41 [95%CI: 1,15 – 1,73]).

W zakresie wyniku sumarycznego dla wszystkich analizowanych domen nie wykazano znamienności statystycznej (HR=0,92 [95%CI: 0,75 – 1,14]).

Oceniając bezpieczeństwo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia na szczególną uwagę zasługuje:

- zwiększenie ryzyka TEAE ≥ 3 . stopnia (RR=1,24 [95%CI: 1,10 – 1,40] NNH=6 [95%CI: 4 – 15])
- zwiększenie ryzyka TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii (RR=1,52 [95%CI: 1,29 – 1,79] NNH=4 [95%CI: 3 – 7])

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAE prowadzących do redukcji dawek leku oraz TEAE prowadzących do zgonu. Natomiast w kontekście zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie oraz klinicznie różnicę w zakresie

- TRAE prowadzących do czasowego przerwania terapii (RR=1,64 [95%CI: 1,36 – 1,99] NNH = 4 [95%CI: 3 – 6])

Uzupełniając powyższe o dodatkowe informacje uwzględnione w ChPL produktu leczniczego Trodelvy:

- Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (50,7%), leukopenia (10,5%), biegunka (10,3%), niedokrwistość (9,3%), zmęczenie (6,8%), gorączka neutropeniczna (6,1%), hipofosfatemia (4,2%), duszność (3,1%), limfopenia (2,9%), ból brzucha (2,8%), nudności (2,8%), wymioty (2,5%), hipokaliemia (2,5%), zapalenie płuc (2,3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,2%).
- Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem govitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,8%), biegunka (3,9%), neutropenia (2,6%) oraz zapalenie płuc (2%).

W ramach Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla leku Trodelvy dokonano oceny profilu bezpieczeństwa oraz zaprezentowano strategię dla minimalizacji ryzyka związanego z jego stosowaniem.

W RMP wyróżniono kluczowe ryzyka związane ze stosowaniem sacytuzumabu govitekanu, w tym:

- Neutropenia i związane z nią zakażenia, które mogą prowadzić do poważnych powikłań.
- Biegunka o ciężkim przebiegu, wymagająca odpowiedniego monitorowania i leczenia wspomagającego.
- Reakcje związane z infuzją, które mogą wystąpić podczas podawania leku.

- Potencjalne ryzyko toksyczności narządowej, w tym uszkodzenia wątroby.

Aby ograniczyć ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych przewidziano takie działania, jak m.in.:

- Szczegółowe monitorowanie pacjentów pod kątem objawów neutropenii oraz biegunek.
- Edukacja personelu medycznego i pacjentów w zakresie rozpoznawania i postępowania z działaniami niepożądanymi.
- Aktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) o najnowsze dane dotyczące bezpieczeństwa.

Zgodnie z treścią raportu oceniającego EMA Trodelvy zapewnia istotną klinicznie korzyść w zakresie przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2– po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia. Uznano, że poprawa mediany przeżycia całkowitego wynosząca 3,2 miesiąca w analizowanej populacji pacjentów stanowi istotną klinicznie korzyść (*ang. clinically relevant benefit*) która przeważa wyższą toksyczność, w porównaniu z chemioterapią standardową, stosowaną jako komparator. Profil bezpieczeństwa ostatecznie uznano za akceptowalny, ale wymagającym monitorowania profilu bezpieczeństwa. Ogólny bilans korzyści i ryzyka oceniono jako korzystny w ocenianej populacji pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu govitekanu (produkt leczniczy Trodelvy) w porównaniu z aktualnym sposobem postępowania w populacji pacjentów z zaawansowanym, HR+ HER2-ujemnym rakiem piersi, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano jako analizę kosztów-użyteczności oraz dodatkowo jako analizę kosztów-efektywności, gdzie efekty zdrowotne wyrażono w latach życia.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest:

- sacytuzumab govitekan (SAC)
- chemioterapia (CTH) w schematach powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce, obejmująca
 - Kapecytabinę
 - Karboplatynę
 - Winorelbina
 - Gemcytabinę
 - Paklitaksel
 - Doksorubicynę
 - Kapecytabina + fulwestrant
 - Niepegylowaną doksorubicynę liposomalną w skojarzeniu z cyklofosfamidem
 - Docetaksel

Populacja docelowa

Zgodnie z AE wnioskodawcy, obejmuje się to „dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy:

- otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby,
- 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
- spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populacja docelowa analiz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Trodelvy.”

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów, uwzględniając współpłacenie za leki. Ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach w porównaniu z wydatkami płatnika publicznego, wyniki analizy z obu perspektyw można uznać za równoważne.

Horyzont czasowy

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy, który jest tożsamy z horyzontem dożywności.

Dyskontowanie

Wyniki zdyskontowano stopą dyskontową równą 5% w przypadku kosztów oraz 3,5% w przypadku wyników zdrowotnych.

Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych oparto na globalnym modelu wnioskodawcy, który prognozuje koszty i rezultaty zdrowotne w perspektywie dożywności. Model został dostosowany do specyfiki polskiego systemu opieki zdrowotnej.

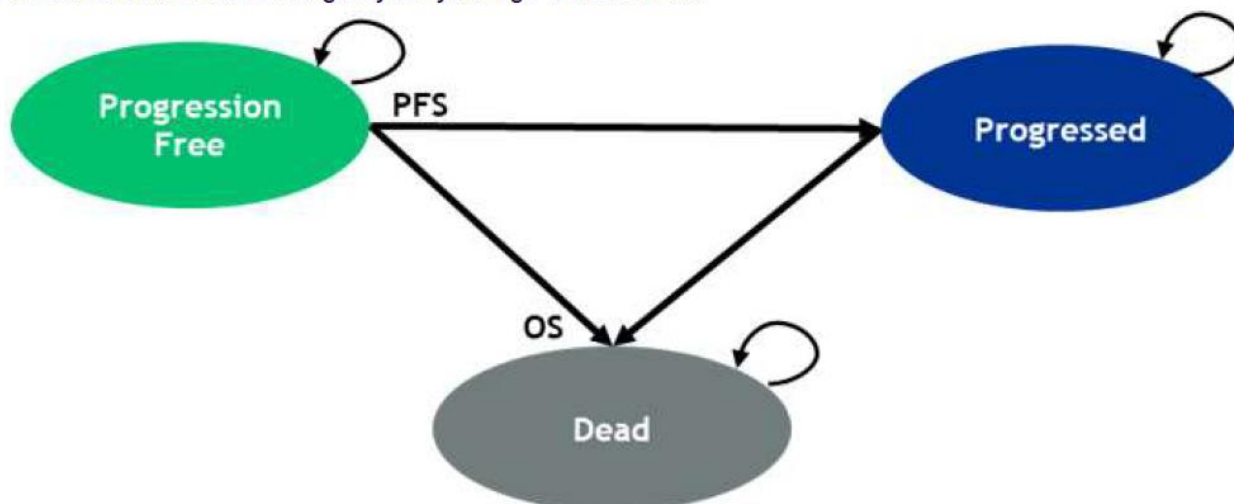
Pierwotny model ekonomiczny opierał się wyłącznie na badaniu TROPiCS-02. W trakcie prac nad analizą udostępniono wyniki porównania oraz model uwzględniający dane łączne z badań TROPiCS-02 i EVER-132-002. W związku z tym przedłożona AE wnioskodawcy bazuje na najnowszych danych pochodzących z obu badań.

Model Markova

Model umożliwia obliczenia z zastosowaniem techniki podzielonego czasu (partitioned survival model, PSM) i uwzględnia trzy stany zdrowia:

- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby,
- PD – progresja choroby (ang. progressive disease),
- zgon.

Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach



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

Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy – model Markova

Na początku symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie przeżycia wolnego od progresji (PFS). W kolejnych 7-dniowych cyklach mogą przejść do stanu progresji choroby (PD) lub zgonu. W każdym cyklu pacjenci, którzy nie zmarli, są klasyfikowani jako pozostający w stanie PFS lub PD, co wpływa na ich jakość życia oraz generowane koszty.

Celem uzyskania jeszcze dokładniejszych wyników, pomimo względnie krótkiego cyklu zastosowano korektę połowy cyklu.

Przynależność do danego stanu zdrowia zależy od parametrów skuteczności, wyrażonych krzywymi przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS). Odsetek pacjentów w stanie PFS w danym czasie odpowiada wartości krzywej PFS.

Udział pacjentów w stanie PD oblicza się jako różnicę między krzywymi OS i PFS w tym samym punkcie czasowym, natomiast odsetek zgonów to różnica między 100% pacjentów a wartością OS w danym momencie w czasie.

Przepływ pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami uwzględnia następujące założenia:

- w każdym cyklu modelu ryzyko zgonu w modelowanej populacji nie może być niższe, niż śmiertelność w populacji ogólnej, która została określona na podstawie opublikowanych tablic trwania życia,
- PFS jest ograniczony przez OS, co oznacza, że w każdym cyklu modelu odsetek pacjentów w stanie PFS jest porównywany z odsetkiem pacjentów w stanie OS i wybierana jest niższa z porównywanych wartości.

Czas leczenia podlega symulacji niezależnie od czasu do wystąpienia progresji choroby. Oznacza to, że można modelować przerwanie leczenia pomimo braku progresji.

Warianty określenia czasu trwania leczenia:

- w oparciu bezpośrednio o krzywą czasu trwania leczenia TTD (ang. time to treatment discontinuation or death),
- z uwzględnieniem dodatkowego ograniczenia krzywej TTD przez PFS,
- z wykorzystaniem krzywej PFS, co jest równoznaczne z założeniem kontynuacji leczenia do progresji.

Naliczanie kosztów:

- jest uzależnione od tego, czy pacjent w stanie PFS jest leczony czy też nie, zależą koszty naliczane w tym stanie zdrowia,
- przez cały czas trwania horyzontu czasowego dane dotyczące kosztów są sumowanego dla każdego ramienia leczenia.

Użyteczności przypisane do danego stanu zdrowia są uzależnione od:

- wystąpienia progresji,
- rodzaju otrzymywanego leczenia w stanie PFS,
- przez cały czas trwania horyzontu czasowego dane dotyczące użyteczności są sumowanego dla każdego ramienia leczenia.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3 AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna w modelu została zdefiniowana w oparciu o dane w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS)
- przeżycia całkowitego (OS)
- czasu do przerwania leczenia (TTD).

Powyższe parametry zostały określone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z zagregowanych danych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002.

Śmiertelność

W analizie uwzględniono korektę przeżycia całkowitego o śmiertelność naturalną, tak aby w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu nie było niższe niż dla populacji ogólnej. Dane dotyczące śmiertelności pozyskano z tablic trwania życia za rok 2023, opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). Zastosowane wartości zostały przedstawione w rozdziale 3.2. AE wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. adverse events) ustalono na podstawie danych pochodzących z metaanalizy badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4., które występowały u co najmniej 5% pacjentów w przypadku przynajmniej jednej z porównywanych interwencji.

Wartości prawdopodobieństw obliczono jako stosunek liczby pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie, do całkowitej liczby pacjentów w ramieniu SAC lub CTH.

Tabela 34. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	SAC	CTH
Anemia	11,5%	4,4%
Astenia / zmęczenie	6,5%	2,9%
Biegunka	8,8%	0,7%
Leukopenia	21,2%	18,2%
Neutropenia	58,7%	47,9

W celu oszacowania średniej utraty QALY spowodowanej występowaniem AE dla analizowanych interwencji, zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto, że średni czas trwania epizodu zdarzenia niepożądanego wynosi 1 tydzień.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, obejmujące:

- lek (SAC, CTH oraz leki dodatkowe w ramach analizy wrażliwości)
 - w kontekście SAC, uwzględniono proponowany przez wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka
 - zarówno SAC, jak i CTH dostępne są w ramach leczenia szpitalnego, stosowane w ramach odpowiednio programów lekowych jak i katalogu chemioterapii, w związku z czym wydawane są świadczeniobiorcom bezpłatnie
- podanie leków
- monitorowanie terapii i stanów zdrowia
- kolejne linii leczenia
- zdarzenia niepożądane
- opiekę terminalną

Tabela 35. Koszty produktu leczniczego Trodelvy

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Trodelvy, 20 ml					bezpłatnie	0
Z RSS						bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Koszty substancji stosowanych w ramach chemioterapii oszacowano w oparciu o dostępne dane refundacyjne NFZ, oraz o komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Przyjęto, jako realne koszty, niższą z dwóch wartości oszacowanych w oparciu o powyższe źródła. Dodatkowo sprawdzono, czy tak oszacowane koszty nie są wyższe w stosunku do limitu finansowania. W takiej sytuacji, uwzględniono by niższą wartość, czyli limit finansowania.

W oparciu o oszacowane koszty substancji, dawkowanie leku oraz współczynniki RDI (Względna intensywność dawki ang. *Relative Dose Intensity*) oraz DDA (dostosowanie dotyczące opóźnienia dawki ang. *Dose Delay Adjustment*) obliczono tygodniowy koszt poszczególnych substancji leczniczych. W oparciu o udziały poszczególnych schematów w aktualnej praktyce klinicznej, wyznaczono średni tygodniowy koszt substancji. Informacje dot. w/w współczynników zawarte są w rozdziale 3.6 AE wnioskodawcy.

Tabela 36. Podsumowanie tygodniowych kosztów schematów chemioterapii

Schemat	Tygodniowy koszt leków [PLN]
Karboplatyna	32,43
Winorelbina	66,99
Gemcytabina	45,60
Kapecytabina	38,60
Doksorubicyna	19,19
Docetaksel	30,59
Paklitaksel	38,60
Niepegylowana doksorubicyna liposomalna + cyklofosfamid	1032,20
Kapecytabina + fulwestrant	48,69
Średni koszt leków stosowanych w ramach CTH	

Koszty podania leków oszacowano z uwzględnieniem drogi podania, co jednocześnie warunkuje rodzaj właściwego świadczenia szpitalnego. W przypadku leków podawanych we wlewie, koszty oparto na hospitalizacji jednodniowej, związanej z wykonaniem programu lekowego (SAC) lub podaniem leku z katalogu chemioterapii (CHT, dożylna droga podania). Kompleksowa porada ambulatoryjna dotyczącej chemioterapii została przypisana produktom leczniczym w podaniu drogą iniekcji domięśniowej. Przyjęto założenie, że podanie leku stosowanego doustnie nie generuje kosztów.

Tabela 37. Koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
Koszty podania SAC					
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77	861,30	515,86
Koszty podania leków z katalogu chemioterapii					
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku części A katalogu leków	390	1,77	690,22	n/d
5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77	554,00	n/d

Łączne tygodniowe koszty stosowania leków z katalogu chemioterapii, obejmujące koszt podania oraz koszt substancji leczniczej zawarte są w poniższej tabeli.

Tabela 38. Tygodniowy koszt schematów chemioterapii

Schemat	Tygodniowy koszt leków [PLN]*	Tygodniowy koszt podania [PLN]**	Łącznie [PLN]
Karboplatyna	32,43	151,62	184,05
Winorelbina	66,99	594,01	660,99
Gemcytabina	45,60	434,53	480,13
Kapecytabina	38,60	0,00	38,60
Doksorubicyna	19,19	202,16	221,35
Docetaksel	30,59	202,16	232,75
Paklitaksel	38,60	606,47	645,07
Niepegylowana doksorubicyna liposomalna + cyklofosfamid	1032,20	202,16	1 234,35
Kapecytabina + fulwestrant	48,69	121,69	170,38 zł

* Z uwzględnieniem RDI oraz DDA

** Z uwzględnieniem DDA

Koszty monitorowania

Wnioskowany produkt leczniczy jest już refundowany w ramach programu lekowego leczenia chorych na raka piersi, B.9. Dodatkowo, monitorowanie leczenia w ramach nowego wskazania nie różni się w stosunku do aktualnie finansowanego. W związku z czym, w zakresie kosztów monitorowania wnioskowanego leczenia przypisano aktualną wycenę świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu” (kod świadczenia: 5.08.08.0000184). Ryczałt roczny został określony w Zarządzenia Nr 109/2024/DGL Prezesa NFZ i stanowi on wartość 4 845,00 pkt. Wycenę punktu oszacowano w oparciu o dane pochodzące z Informatora o Umowach NFZ, kontraktów zawartych w 2. połowie 2024 r. dla wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o powyższe dane, określono tygodniowy koszt monitorowania pacjentów stosujących wnioskowaną terapię jako 164,32 zł.

Tabela 39. Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem SAC w PL B.9

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
5.08.08.0000184	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu govitekanu	4 845,00	1,77	8 573,77	164,32

W zakresie monitorowania pacjentów stosujących leczenie obejmujące standardową chemioterapię oraz po progresji choroby, przyjęto że kontrole odbywają się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, zaś wizyta kontrolna ma miejsce przeciętnie co 2 miesiące.

Wartość punktową tego świadczenia została wyznaczona na podstawie zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ. Wycenę punktu oszacowano na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 w zakresie świadczenia Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym (kod produktu: 03.0000.111.02).

Tabela 40. Koszt monitorowania CTH

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77	478,60	55,03

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono sytuację, w której monitorowany jest stan pacjenta który nie uzyskał progresji oraz nie otrzymuje leczenia. Założono, że jest to wizyta u lekarza onkologa, odbywająca się raz na miesiąc w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.

Wartość punktową tego świadczenia została wyznaczona na podstawie zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ. Wycenę punktu oszacowano na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 w zakresie procedury Świadczenia w zakresie onkologii (kod zakresu: 02.1240.001.02).

Tabela 41. Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,77	78,55	18,07

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie uwzględniono działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia, które występowały u minimum 5% pacjentów w przypadku przynajmniej jednej z ocenianych opcji terapeutycznych. Były to:

- Leczone w ramach hospitalizacji
 - Anemia
 - Leukopenia
 - Neutropenia
- Leczone w ramach porady ambulatoryjnej
 - Astenia / zmęczenie
 - Biegunka

Koszt hospitalizacji w ramach grup JGP dot. lecznictwa szpitalnego oszacowano w oparciu o średnią wartość jednostkową hospitalizacji za rok 2023, zgodnie z danymi zawartymi w Statystykach NFZ. Wycena punktu została ustalona na podstawie informacji zawartych w Informatorze o umowach NFZ, dotyczących kontraktów

obowiązujących w drugim półroczu 2024 roku w zakresie ONKOLOGIA KLINICZNA – HOSPITALIZACJA (kod zakresu: 03.4240.030.02).

Łącząc informacje dotyczące odsetka hospitalizacji rozliczonych w ramach analizowanych grup JGP z rozpoznaniem odpowiadającym zdarzeniom niepożądanym uwzględnionym w analizie, średnią wartość jednostkową grupy (zgodnie ze Statystykami NFZ) oraz aktualną wycenę punktu, oszacowano średnie koszty związane z leczeniem anemii, leukopenii oraz neutropenii. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. astenii / zmęczenia oraz biegunki, nie zidentyfikowano grup JGP pozwalających na oszacowanie kosztów ich leczenia. W związku z tym w analizie założono, że leczenie astenii / zmęczenia oraz biegunki obejmuje jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu, której wycena została wskazana w rozdziale 3.7.3.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 42. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN]
Anemia	13 326,75ł
Astenia / zmęczenie	78,55
Biegunka	78,55
Leukopenia	1 403,88
Neutropenia	8 731,62

Koszt kolejnych linii leczenia

Przyjęto założenie, że w przypadku wystąpienia progresji choroby, tj. przejściu do stanu zdrowia PD, stosuje się terapie kolejnych linii – w tym przypadku, chemioterapii do końca życia. Koszt tego etapu leczenia przyjęto na poziomie średniego kosztu stosowania komparatora w AE wnioskodawcy. Przyjęto założenie, że chemioterapia stosowana po niepowodzeniu stosowania leku Trodelvy będzie tożsama z leczeniem w ramach CTH, a zatem koszt będzie na poziomie średniego kosztu CTH.

Tabela 43. Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa

Parametr	Koszt [PLN]
Średni koszt leków stosowanych w ramach CTH / tydzień	
Średni koszt podania CTH / tydzień	
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia	

Koszt opieki paliatywnej

W ramach AE wnioskodawcy przyjęto założenie, że przed śmiercią pacjenta, przez okres 2 tygodni objęty jest on opieką paliatywną.

Koszty poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną zostały oszacowane w oparciu o dane zawarte w Informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzeniu Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ. Ponieważ świadczenia te mogą być realizowane zarówno w oddziale medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarnym, jak i w hospicjum domowym, konieczne było określenie częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń w celu oszacowania kosztu jednostkowego. Wartość punktu dla analizowanych świadczeń została wyznaczona na podstawie danych pochodzących z umów zawartych pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na drugie półroczu 2024 roku, raportowanych w Informatorze o umowach NFZ. Przyjęto założenie, że 41% świadczeń odbywa się w ramach hospicjum domowego.

Tabela 44. Koszt opieki terminalnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt [PLN]
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	108,94	117,66	14	41%	1 647,24
5.15.00.0000146	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7,19	110,90	797,39	14	59%	11 163,42
Średni koszt							7 295,51

Koszty leczenia dodatkowego

Uwzględniono koszt filgrastimu, dostępnego zarówno w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, jak i w ramach katalogu chemioterapii. W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Accofil (filgrastym) dawkowanie określono jako 0,5 mln j./kg mc./dobę przez okres 14 dni.

Tabela 45. Koszty filgrastymu w leczeniu dodatkowym

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa NFZ + Pacjent [PLN]
Koszt jednostkowy	1,12	1,13
Koszt tygodniowy	177,75	180,50

Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy uwzględniono różną wartość użyteczności stanu zdrowia PFS w zależności od stosowanego leczenia, oraz taką samą użyteczność dla stanu zdrowia PD.

W scenariuszu podstawowym AE wnioskodawcy przyjęło wartości użyteczności na podstawie łącznych danych badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 w wariancie z uwzględnieniem spadków użyteczności związanych z AE oraz uwzględniając zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia PFS między SAC i CTH oraz brak zróżnicowania użyteczności w stanie PD.

Oszacowano użyteczność stanu zdrowia PFS na podstawie danych z publikacji Brown 2021, Launois 1997, Lloyd 2006, Hudgens 2014 oraz Hudgens 2016. W drodze przeglądu piśmiennictwa wnioskodawca nie zidentyfikował piśmiennictwa dotyczącego populacji polskiej.

W analizie podstawowej, ze względu na przyjęte źródło danych, nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych opisywanych w literaturze. Wpływ ten został odzwierciedlony poprzez różnice w wartościach użyteczności stanu przed progresją w zależności od zastosowanego leczenia. Uwzględnienie dodatkowych spadków użyteczności wynikających ze zdarzeń niepożądanych skutkowałoby podwójnym naliczeniem różnic w efektach zdrowotnych.

Tabela 46. Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	SAC	CTH
PFS		
PD		
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi		

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – wynik ICUR

Parametr	Wariant bez uwzględnienia RSS*		Wariant z uwzględnieniem RSS	
	SAC	CTH	SAC	CTH
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	643 872			

* Dane uzyskane z modelu elektronicznego po aktualizacji danych kosztowych przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Trodelvy w miejsce standardowej chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze, niezależnie od implementacji RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania Trodelvy vs standardowa chemioterapia wyniósł:

- 643 872 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz
- w wariancie z RSS.

Wartości te, w każdym wariancie analizy, znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Dodatkowo, oszacowano koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego, wyrażonego w dodatkowym roku życia.

Oszacowany ICER dla porównania Trodelvy vs standardowa chemioterapia wyniósł:

- 519 036 PLN/LY w wariancie bez RSS oraz
- w wariancie z RSS.

5.1.4. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi (w nawiasach przedstawiono różnice procentowe względem wnioskowanej CZN):

- w wariancie bez RSS oraz
- w wariancie z implementacją RSS

W związku z wykazaniem wyższości SAC względem CTH w badaniach RCT w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, która uwzględniała 22 wariantów oraz analizę probabilistyczną (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 5.1). Uwzględniono wyniki analizy użyteczności oraz efektywności, analizującej koszt uzyskania inkrementalnego roku życia.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wnioskowania, niezależnie od testowanego scenariusza.

Ze względu na marginalną zmianę wyników analizy podstawowej po aktualizacji danych kosztowych (zmiana w zakresie około 0,002%), w poniższej części Analizy Weryfikacyjnej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w oparciu o pierwotnie złożony przez wnioskodawcę raport HTA.

W tym miejscu warto odnotować, że wyniki analizy deterministycznej są spójne z wynikami analizy probabilistycznej

W wariancie uwzględniającym RSS, zakres wyników ICUR był w zakresie:

- w scenariuszu zakładającym horyzont czasu 3 letni
- , w scenariuszu zakładającym stosowanie najtańszego schematu chemioterapii.

Największy wpływ na uzyskany wynik ICUR miało przyjmowanie alternatywnych założeń w zakresie skuteczności terapii oraz użyteczności stanów zdrowia, alternatywnego podejścia do modelowania ekonomicznego oraz alternatywnego dawkowania leków wchodzących w skład chemioterapii standardowej. Niezmiennie, poza scenariuszami uwzględniającymi najdroższy lub najtańszy koszt chemioterapii standardowej (stosowanej po niepowodzeniu zastosowania terapii wnioskowanej), SAC stanowi przeciętnie około 75% kosztów całkowitych, wykazując dużą stabilność wyników.

Na szczególną uwagę zasługują wyniki scenariusza zakładającego uwzględnienie danych wejściowych pochodzących z badania rejestracyjnego, ze względu na większą wiarygodność zewnętrzną w kontekście oceny zasadności stosowania leku w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Tabela 48. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, z uwzględnieniem propozycji RSS, w oparciu o wyniki badania TROPiCS-002

Scenariusz	Interwencja/ komparator / inkrement	Koszty Całkowite [PLN]	Koszty leku [PLN]	QALY	LYG
EFF_Source Dane z badania TROPiCS-02	SAC				
	CTH				
	Wynik inkrementalny				
	ICUR				
	ICER				
	Cena progowa (z RSS, w oparciu o ICUR)				

Dodatkowo na uwagę zasługują poniższe scenariusze, testujące:

- uwzględnienie 3-letniego horyzontu czasowego (HOR_1)

- uwzględnienie jako dane w zakresie skuteczności klinicznej, wyników badania TROPiCS-02 (EFF Source)

- alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (U_1, U_2, U_3, U_4)
- założenie RDI i DDA równe 100% (RDI_1).

Wykazały one największy wpływ na koszt terapii lub skalę uzyskiwanych efektów klinicznych.

Tabela 49. Wyniki wybranych scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	ICUR [zł]	Różnica ICUR vs wariant podstawowy	Cena progowa [zł] na podst. ICUR	Różnica ceny progowej vs wariant podstawowy
Podst.				
HOR_1				
EFF				
EFF_Source				
U_1				
U_2				
U_3				
U_4				
RDI_1				

5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W ramach niniejszej analizy jako wariant podstawowy analizy uznano wariant uwzględniający dane z badania TROPiCS-02 uwzględnione w analizie wrażliwości wnioskodawcy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono CUA, z uwagi na odnotowaną różnicę w zakresie PFS oraz OS. Powyższe założenia są spójne z AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca posłużył się danymi poufnymi w zakresie metaanalizy wyników badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-002.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 10 -letni, który w analizowanej jednostce chorobowej odpowiada horyzontowi dożywności. W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont 3-letni oraz 15-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jednokierunkowa analiza deterministyczna (22 warianty) oraz analiza probabilistyczna.

5.2.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 8 AE. Autorzy odnotowali, że charakterystyka pacjentów, wpływająca na koszty leków, tj. masa ciała i powierzchnia ciała pochodziła z badania rejestracyjnego TROPiCS-02, i może być odmienna w stosunku do populacji polskich świadczeniobiorców. Kolejno, odnotowano ograniczenia związane z charakterystyką terapii stosowanych w ramach chemioterapii standardowej. Informacje na ten temat pozyskano w oparciu o badanie ankietowe. Zwrócono też uwagę, że ograniczenia analizy klinicznej stanowią jednocześnie ograniczenia analizy ekonomicznej.

W ocenie analityków Agencji struktura modelu jest odpowiada ocenianemu problemu decyzyjnemu, ponadto zarówno założenia jak i struktura modelu zostały zwalidowane.

5.2.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 8 AE. Autorzy analizy, w kontekście ograniczeń danych wejściowych, wskazują na ograniczenia związane z danymi dot. chemioterapii standardowej oraz danymi pochodzącymi z metaanalizy badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02.

Dane dotyczące terapii aktualnie stosowanej w populacji docelowej pochodzą z badania ankietowego, zrealizowanego w ramach realizacji raportu HTA. Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat uczestników panelu ankietowanych ekspertów klinicznych, co uniemożliwia m.in. weryfikację kompetencji respondentów do udzielania wiążących i wiarygodnych informacji na temat terapii stosowanej w docelowej populacji pacjentów. Należy przy tym zauważyć, że udziały wskazane przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję były spójne z założeniami wnioskodawcy, ponadto wnioskodawca testował wpływ przyjęcia alternatywnych udziałów w ramach AW – wnioskowanie nie uległo zmianie.

Koszty leczenia działań niepożądanych mogą być niedoszacowane, ze względu na pominięcie kosztów farmakoterapii anemii – schorzenia częściej występującego w grupie pacjentów stosujących ocenianą terapię. Nie powinno to jednak istotnie wpływać na wyniki i wnioskowanie z analizy ekonomicznej.

Kluczowym ograniczeniem analizy pozostają dane wejściowe w zakresie efektywności klinicznej. Nie kwestionując skuteczności wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu, należy pamiętać że komparator z badania rejestracyjnego był istotnie odmienny, w stosunku do polskiej praktyki klinicznej. Pomimo omówienia przez wnioskodawcę różnic pomiędzy komparatorem z badań klinicznych a aktualną praktyką w ramach „Wstępnej analizy klinicznej” w dokumencie APD, niezmiennie pozostaje to kluczowym czynnikiem utrudniającym rzetelną ocenę wnioskowanej terapii w warunkach polskich i, idąc dalej, ekonomiczną ocenę nowej technologii medycznej. Należy jednak odnotować, że wyniki analizy klinicznej mogą raczej niedoszacowywać efekt kliniczny uzyskiwany w populacji docelowej, a zatem przyjęte podejście jest konserwatywne.

Pomimo odnotowanej heterogeniczności badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 w zakresie pacjentów włączanych do tych prób, wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dostępnych danych i oparł na niej główny scenariusz przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W opinii Analityków Agencji, najbardziej przystające do populacji docelowej, są dane pochodzące z badania rejestracyjnego i tym samym, to one powinny być wykorzystane w scenariuszu podstawowym. Proponowane przez Analityków Agencji podejście jest zbieżne, z przyjętym przez autorów analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla warunków chińskiego systemu ochrony zdrowia (Liu 2025). Zgodnie z treścią opracowania, ponieważ w badaniu TROPiCS-02 uczestniczyła niewielka liczba pacjentów pochodzenia azjatyckiego, przeprowadzono badanie EVER-132-002 w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sacituzumabu govitekanu w populacji azjatyckiej. Konsekwentnie, w przytoczonej analizie ekonomicznej przeprowadzonej w ramach chińskiego systemu ochrony zdrowia oparto się o dane dot. efektywności klinicznej z badania EVER-132-002.

Walidacja wewnętrzna

W celu identyfikacji potencjalnych błędów wynikających z procesu wprowadzania danych oraz zastosowanej struktury obliczeniowej, przeprowadzono gruntowne testy modelu. W ramach analizy oceniono wyniki symulacji przy zastosowaniu krańcowych wartości parametrów, a także sprawdzono spójność rezultatów przy użyciu równoważnych zestawów parametrów wejściowych. Wszelkie nieprawidłowości ujawnione w trakcie walidacji wewnętrznej zostały skorygowane.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna służy ocenie zgodności wyników modelowania z rzeczywistymi danymi empirycznymi. Jednym z podejść jest porównanie rezultatów modelu z wynikami długoterminowych badań obserwacyjnych

dostępny w literaturze. Na etapie opracowywania niniejszej analizy nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej efektywności SAC w analizowanym wskazaniu, które mogłyby posłużyć do takiego porównania.

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji obejmuje porównanie rezultatów uzyskanych w danym modelu z wynikami innych modeli odnoszących się do tego samego zagadnienia, a w przypadku rozbieżności – identyfikację i omówienie ich przyczyn. W ramach AE wnioskodawcy dokonano systematycznego przeszukania baz danych informacji medycznych oraz stron internetowych agencji HTA. Szczegółowy opis procedury przeszukiwania, w tym użyte strategie, wyniki oraz sposób selekcji analiz, zawarto w aneksie B.1.1 do AE wnioskodawcy. Poszukiwano analiz spełniających kryteria zgodności pod względem populacji i stosowanych interwencji, dla których raportowanymi punktami końcowymi były QALY lub zyskane lata życia. Ze względu na różnice w systemach finansowania ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, nie uwzględniano porównań kosztów.

W wyniku przeszukania wyodrębniono cztery analizy – Shi 2023, PBAC 2023, HAS 2024 oraz CADTH 2024 – oceniające opłacalność SAC w zaawansowanym HR+ HER2- BC. Uzyskane wyniki AE wnioskodawcy pozostają zgodne z wartościami raportowanymi w tych publikacjach – różnice w zakresie całkowitego Δ QALY mieszczą się w przedziale od 0,017 do 0,146, natomiast dla całkowitego Δ LY od 0,102 do 0,195. Należy zaznaczyć, iż wszystkie odnalezione analizy zostały opracowane przed publikacją wyników badania EVER-132-02 i opierały się wyłącznie na danych z badania TROPiCS-02.

W ramach realizacji AE wnioskodawca nie zidentyfikował analiz ekonomicznych uwzględniających dane z obu dostępnych badań – TROPiCS-02 oraz EVER-132-02.

Wnioski płynące z AE wnioskodawcy są spójne także z wynikami opracowania Liu 2025, które wykazało brak efektywności kosztowej ocenianej technologii medycznej w warunkach chińskiego systemu ochrony zdrowia.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.2.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników – uwzględniono dane kliniczne z badania rejestracyjnego TROPiCS-02 w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Z uwagi na brak bardziej wiarygodnych danych, które istotnie wpłynęłyby na wynik i wnioskowanie, Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania produktu leczniczego Trodelvy w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, 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 (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej).

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów (w oparciu o różnicę w LYG). Przyjęto horyzont 10-letni, co ze względu na niekorzystne rokowanie pacjentów odpowiada horyzontowi dożywności.

Uwzględniono wyłącznie koszt substancji podanej świadczeniobiorcy, bez zwrócenia uwagi na aspekt kosztów niewykorzystanej substancji, który ponosi świadczeniodawca.

Niezależnie od implementacji propozycji RSS, wnioskowana technologia nie wykazała efektywności kosztowej, uzyskując ICUR powyżej progu opłacalności.

Oszacowany ICUR dla w/w porównania wyniósł:

- 643 872 PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz

- [REDACTED] w wariancie z RSS

Wartości te, w każdym wariancie analizy, znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

[REDACTED] W żadnym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości wnioskowana terapia nie wykazała efektywności kosztowej [REDACTED].

W związku z odnotowanymi ograniczeniami AE wnioskodawcy związanym z przyjęciem danych wejściowych pochodzących z metaanalizy badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, w opinii Analityków Agencji bardziej wiarygodne wyniki analizy ekonomicznej pochodzą ze scenariusza analizy wrażliwości, w którym oparto się wyłącznie o wyniki skuteczności z badania rejestracyjnego i powinny stanowić wariant podstawowy analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest przeprowadzenie prognozy zmiany wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Trodelvy w populacji pacjentów z zaawansowanym HR+, HER2 ujemnym rakiem piersi, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy łączącej płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem współpłacenia za leki. W podstawowym scenariuszu analizy nie założono współpłacenia, dlatego wyniki z obu perspektyw są identyczne. Współpłacenie uwzględniono jedynie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Uwzględniono zaoferowanie przez wnioskodawcę zawarcia poufnego porozumienia dzielenia ryzyka.

Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w horyzoncie 2-letnim. Przyjęto założenia, że decyzja o objęciu leku refundacją może mieć miejsce od 1 stycznia 2026 r.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2 -, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną stosowaną w ramach dowolnego etapu leczenia oraz co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe stosowane w chorobie zaawansowanej (tj. od III linii leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi w przypadku gdy terapia hormonalna była stosowana na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby (np. w ramach leczenia uzupełniającego) lub od IV linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej, w przypadku gdy terapia hormonalna była stosowana w ramach leczenia zaawansowanego raka piersi).

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10: C50)”.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Trodelvy w ocenianym wskazaniu. Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Trodelvy w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10: C50)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1265.0 Sacituzumab govitekan.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja oraz udziały w rynku

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych pochodzących z Mapy potrzeb zdrowotnych (MPZ) w zakresie onkologii, Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu HTA badania ankietowego oraz badań epidemiologicznych dotyczących przebiegu choroby. Przeprowadzone oszacowania zostały szczegółowo omówione w rozdz. A.3, 2.6 oraz 3.1 AWB wnioskodawcy.

Kluczowe założenie scenariusza podstawowego, to przejście [] w przeciągu pierwszego roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Tabela 51. Udziały terapii – scenariusz istniejący oraz nowy (wariant podstawowy)

Leczenie	Scenariusz istniejący							
	I rok Q1	I rok Q2	I rok Q3	I rok Q4	II rok Q1	II rok Q2	II rok Q3	II rok Q4
CTH								
SAC								
Ogółem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Leczenie	Scenariusz nowy							
	I rok Q1	I rok Q2	I rok Q3	I rok Q4	II rok Q1	II rok Q2	II rok Q3	II rok Q4
CTH								
SAC								
Ogółem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 52. Liczebność pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz nowym

Leczenie	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
CTH				
SAC – pacjenci rozpoczynający terapię				
Ogółem				

*obliczenia własne

Dawkowanie

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Trodelvy, zaś w zakresie chemioterapii standardowej, przyjęto dawkowanie zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi.

Uwzględniono także i inne czynniki, wpływające na dawkowanie i zużycie leków, w oparciu o dane pochodzące z badań TROPiCS-02 i EVER-132-02:

- RDI – względną intensywność dawki (ang. relative dose intensity, RDI), tj. stosunek średniej dawki stosowanej w praktyce do dawki zalecanej,
- DDA – dostosowanie dotyczące opóźnienia dawki (ang. dose delay adjustment, DDA) uwzględniający sporadycznie pomijane lub opóźnione podanie dawki.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły w rozdziale 2.8 AWB wnioskodawcy):

- koszty leków (SAC, CTH oraz leki dodatkowe – w ramach analizy wrażliwości),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii i stanów zdrowia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o:

- 56,72 mln PLN w I roku oraz
- 146,73 mln PLN w II roku refundacji

W wariantcie z RSS wydatki inkrementalne wynoszą:

- w I roku oraz
- w II roku refundacji

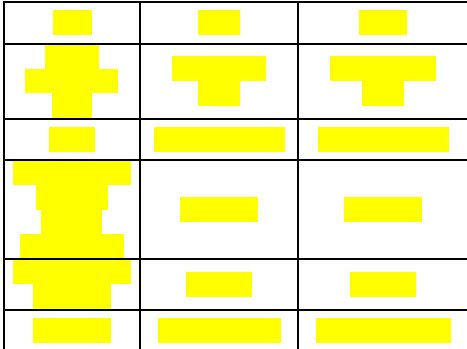
Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	56,72	146,73		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął założenie, iż pacjentów z populacji docelowej zostanie objętych leczeniem z zastosowaniem Trodelvy. W świetle istotnej klinicznie przewagi Trodelvy nad aktualnie dostępną terapią oraz adresowania niezaspokojonej potrzeby medycznej, założenie wydaje się być relatywnie niskie. Należy jednak odnotować, że oszacowana liczebność populacji objętej leczeniem w przypadku objęcia leku refundacją niż wskazał ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (szczegóły: rozdz. 6.3.1.).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	W ramach AWB nie analizowano liczby zużytych opakowań leku. Iloraz kosztów refundacji i ceny hurtowej brutto, czyli teoretyczne zużycie pełnych opakowań leku 
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność 12 parametrów w zakresie liczby populacji docelowej, struktury rynku, dawkowania, efektywności oraz parametrów kosztowych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia przeprowadzonej AWB:

- „Prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach obliczono na podstawie historycznych danych KRN, MPZ, oraz na podstawie zagranicznych badań epidemiologicznych i wynikach przeprowadzonego badania ankietowego. Każda prognoza oparta na danych historycznych oraz na opiniach ekspertów (wyniki badania ankietowego) jest obarczona ryzykiem, błędem prognozy lub rozbieżnością względem przyszłej praktyki klinicznej.

Docelowe rozpowszechnienie Trodelvy oraz udział schematów stosowanych w ramach chemioterapii w populacji docelowej zostały określone w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego.

- Brak jest danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia. W związku z tym przyjęto, że stosowana będzie CTH, zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów.

- *Dane dotyczące skuteczności SAC oraz CTH przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.*
- *W obliczeniach koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja choroby. W praktyce klinicznej kolejna linia leczenia może rozpoczynać się przed wystąpieniem progresji choroby, np. gdy wcześniejsze leczenie zostanie przerwane z innych powodów.”*

Dalsze ograniczenia, są analogiczne jak w przypadku analizy ekonomicznej, tj.

- brak danych na temat respondentów badania ankietowego,
- brak dokładnego oszacowania farmakoterapii działań niepożądanych, w szczególności anemii,
- różnice w komparatorze z badań klinicznych oraz lokalnej praktyce klinicznej,
- uwzględnienie danych w zakresie efektywności klinicznej na zagregowanych wynikach badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02.

Wnioskodawca przyjął założenie, iż [redacted] pacjentów z populacji docelowej zostanie objętych leczeniem z zastosowaniem Trodelvy. W świetle istotnej klinicznie przewagi Trodelvy nad aktualnie dostępną terapią oraz adresowania niezaspokojonej potrzeby medycznej, założenie wydaje się być relatywnie niskie. Należy jednak odnotować, że oszacowana liczebność populacji objętej leczeniem w przypadku objęcia leku refundacją [redacted] niż wskazał ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję („Możliwa liczba do zakwalifikowania do leczenia Sacituzumabem – Govitecanem to ok. 350-500 chorych – maksymalnie w ciągu kilku lat” vs oszacowania wnioskodawcy [redacted] odpowiednio w I oraz II roku).

Liczebność populacji docelowej stanowi jedno z kluczowych ograniczeń, wiążącym się z największą niepewnością oszacowań, w ramach analizy wrażliwości testowano [redacted]

W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową AW (szczegóły: w rozdziale A.2 oraz 2.9 AWB wnioskodawcy). Dla każdego scenariusza obliczano przewidywane koszty ponoszone przez płatnika, zakładając zmianę tylko jednego parametru – zgodnie z założeniami tej analizy – przy jednoczesnym utrzymaniu pozostałych zmiennych na poziomie przyjętym w analizie bazowej. Dzięki temu możliwe było określenie, w jakim stopniu niepewność dotycząca poszczególnych parametrów może wpływać na całkowite wydatki płatnika. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 12 parametrów, co przełożyło się na uzyskanie wyników dla łącznie 19 scenariuszy.

Analiza wrażliwości objęła:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: zapadalność na raka piersi,
 - wariant B: progresja choroby do postaci zaawansowanej,
 - wariant C: zmiana fenotypu raka piersi po progresji/nawrocie do postaci zaawansowanej,
 - wariant D: liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant E: udziały docelowe SAC,
 - wariant F: czas do osiągnięcia docelowych udziałów SAC,
 - wariant G: udziały schematów CTH w scenariuszu nowym,
- parametry dotyczące dawkowania:

- o wariant H: względna intensywność dawki oraz dostosowanie związane z opóźnieniem dawki,
- parametry dotyczące efektywności:
 - o wariant I: efektywności SAC i CTH,
- parametry kosztowe:
 - o wariant J: koszt CTH,
 - o wariant K: koszt kolejnej linii,
 - o wariant L: leczenie dodatkowe.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na oszacowane koszty mają czynniki opisujące rynek i jego dynamikę (poniżej podano wyniki z uwzględnieniem RSS):

- [redacted]

jak również aspekty odnoszące się do aspektów klinicznych, tj.:

- [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na:

- istotne różnice w liczebności pacjentów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy [redacted] w porównaniu z populacją oszacowaną przez Eksperta ankietowanego przez Agencję ok. 200 oraz ok. 300, odpowiednio w I i II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej),
- uwzględnienie w scenariuszu podstawowym danych klinicznych pochodzących z metaanalizy badań TROPiCS-02 (badanie rejestracyjne) oraz EVER-132-02, co w opinii Analityków Agencji nie jest uzasadnione ze względu na heterogeniczność w/w prób klinicznych.

Analitycy Agencji dokonali oszacowań własnych prognozy zmiany kosztów refundacji, z uwzględnieniem:

- liczebności populacji docelowej docelowo objętej programem lekowym oszacowanej przez Eksperta ankietowanego przez Agencję,

- docelowych udziałów Trodelvy na poziomie 100%,
- danych dot. efektywności pochodzących z badania TROPiCS-02,
- zawarcia mechanizmu dzielenia ryzyka [redacted]

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

Wyniki wyżej wymienionych oszacowań wskazują na koszty refundacji ■■■■■ w stosunku do obliczeń wnioskodawcy. Powyższe wyniki należy nadal traktować z ostrożnością, gdyż oszacowania populacji oparte są o opinię jednego eksperta klinicznego. W związku z czym, mogą stanowić dodatkowy wariant analizy wrażliwości, weryfikujący łącznie różne parametry założeń szacowania liczebności populacji.

Dodatkowe oszacowania uwzględniające koszty niewykorzystanego produktu

Ze względu na dawkowanie leku w oparciu o wagę świadczeniobiorcy i pokrycie przez Płatnika Publicznego wyłącznie kosztu substancji leczniczej podanej Świadczeniobiorcy, Analitycy Agencji dodatkowo oszacowali koszty ponoszone przez Świadczeniodawcę, związane z utylizacją niewykorzystanej substancji leczniczej.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Trodelvy, „Roztwór po rekonstytucji należy natychmiast zużyć do przygotowania rozcieńczonego roztworu do infuzji. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, worek do infuzji zawierający rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny, chroniąc przed światłem.”, zaś „Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu govitekanu.”

Przyjęto założenie, że ze względów na podawanie leku w odstępie więcej niż 24h, istnieje ryzyko, że część napoczętego opakowania leku nie zostanie podana świadczeniobiorcom i będzie podlegać utylizacji.

Zachowując spójność z założeniami AE oraz BIA, czyli uwzględniając:

- dawkowanie 10 mg / kg masy ciała, zgodnie z ChPL,
- wagę pacjenta spójnie z uwzględnionymi w AKL wnioskodawcy,
- współczynniki RDI (względna intensywność dawki) oraz DDA (dostosowanie dotyczące opóźnienia dawki).

oszacowano, że średnia dawka przyjęta przez Świadczeniobiorcę wynosi około ■■■■■. Oznacza to, iż niezbędne jest otwarcie ■■■■■ fiolek, zaś około ■■■■■ substancji potencjalnie może podlegać utylizacji. ■■■■■ stanowi stratę około ■■■■■ substancji z ■■■■■ pełnych fiolek leku, ■■■■■.

Tabela 57. Liczba opakowań zużytych na jedno podanie leku

Dawkowanie [mg / kg m.c.]	Waga pacjenta [kg]	RDI	DDA	Zużycie substancji [mg]	Liczba fiolek zużytych	Liczba pełnych fiolek napoczętych
10	68,3	■	■	■	■	■

Należałoby „ustawić w kolejce” tego samego dnia [redacted] świadczeniobiorców, aby zminimalizować straty świadczeniodawcy na niewykorzystanej substancji leczniczej z każdego podana leku.

Tabela 58 Kolejowanie pacjentów celem ograniczenia strat substancji leczniczej

Ilość substancji podanej [mg]	Ilość substancji w zużytych fiolkach [mg]	Ilość niewykorzystanej substancji [mg]	Stosunek ilość podanej do ilości niewykorzystanej
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Powyższe oszacowania wskazują na uśrednioną skalę potencjalnych kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę. Realne koszty będą wynikać z liczby pacjentów przyjmowanych przez danego świadczeniodawcę i ich charakterystyki tj. masy ciała i tym samym realnego zużycia leku.

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trodelvy we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost wydatków w wariantie bez RSS o 56,72 mln PLN w I roku oraz 146,73 mln PLN w II roku refundacji. W wariantie z RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted]

[redacted] Dodatkowe wydatki wynikają przede wszystkim z poszerzenia populacji pacjentów stosujących produkt leczniczy Trodelvy w ramach istniejącego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi”.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na uzyskiwane wyniki ma [redacted]

Jednym z kluczowych ograniczeń analizy wnioskodawcy, jest oparcie oszacowań liczebności populacji w oparciu o wyniki badania ankietowego. Wiarygodność wyników ogranicza [redacted]

[redacted] Ponadto, brak jawności uczestników panelu ekspertów uniemożliwia weryfikację wiarygodności udzielonych odpowiedzi. W oparciu o m.in. szacunkową liczebność populacji docelowej wskazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii, przeprowadzono obliczenia własne. W wariantie uwzględniającym zawarciem RSS, [redacted]

[redacted] Należy jednocześnie zauważyć, że oszacowania oparto o opinię jednego eksperta i należy traktować je jako wariant analizy wrażliwości, zakładającej alternatywne dane wejściowe w zakresie liczebności populacji docelowej, dodatkowo wskazująca na niepewność ponoszonych w przyszłości wydatków.

W świetle m.in. przyjmowania przez wnioskodawcę arbitralnych założeń dla parametrów analizy wrażliwości dot. [redacted] a także istotnej różnicy wyników oszacowania populacji objętej leczeniem z opinią Konsultanta Wojewódzkiego, wyniki AWB należy traktować z ostrożnością.

Zachowując spójność z analizą ekonomiczną, uwzględniono wyłącznie koszt substancji podanej świadczeniobiorcy, bez zwrócenia uwagi na aspekt kosztów niewykorzystanej substancji, który ponosi świadczeniodawca. Istnieje ryzyko straty około [redacted] pełnych fiolek leku zużytych na jedno podanie leku. Przy proponowanej w ramach RSS [redacted] stanowi dla świadczeniodawcy potencjalną stratę wynoszącą około [redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 59. Uwagi eksperta do uzgodnionego programu lekowego

Zapisy programu	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji: W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER-2 ujemnego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej): 1) sacytuzumabem gowitekan.	<i>natomiast powinno się rozważyć zastosowanie tej terapii zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem tj. po niepowodzeniu 2 linii terapii systemowych (w tym jedna z nich mogła być zastosowana w ramach leczenia okołooperacyjnego).</i> <i>Nie skorzystają pacjentki, u których oceniana technologia będzie zastosowana np. po dwóch liniach CTH zamiast dwóch linii leczenia systemowego tj. np. CDK4/6+ IA/Fulwestrant – kolejna linia leczenia systemowego- sacytuzumab gowitekan.”</i> <i>Kryteria kwalifikacji powinny być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.</i>
Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego: Leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej).	<i>Zgodnie z ChPL leku.</i>
Czas leczenia: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	<i>Do progresji.</i>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym tj. leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Trodelvy oraz sacituzumabum govitecanum. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2024) i rekomendację negatywną (PBAC 2023). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA 2024 wskazującą na znaczną dodatkową korzyść sacytuzumabu gowitekanu nad kapecytabiną, erybuliną czy winorelbina.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę wykazanie wyższości sacytuzumabu gowitekanu nad chemioterapią wybraną przez badacza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina i winorelbina) pod względem przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego, obiektywnego wskaźnika odpowiedzi i jakości życia w zakresie niektórych domen. W rekomendacji CADTH 2024 jako warunek wskazano obniżenie ceny produktu leczniczego Trodelvy, zaś w rekomendacji negatywnej PBAC 2023 wskazano, że proponowana cena produktu leczniczego Trodelvy pozostała zbyt wysoka i nie zapewniała efektywności-kosztowej.

NCPE po ocenie typu Rapid Review zaleciło pełną ocenę HTA, zaś NICE aktualnie ocenia produkt leczniczy Trodelvy we wskazaniu leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) obejmujące wskazanie wnioskowane

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (Kanada)	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego HR+ i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) (IHC 0, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), którzy otrzymali terapię opartą na hormonach oraz co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w zaawansowanym stadium	Rekomendacja pozytywna warunkowa <u>Uzasadnienie:</u> Dowody pochodzące z badania klinicznego wskazywały, że Trodelvy był lepszy w zakresie dłuższego przeżycia i poprawy jakości życia w porównaniu z leczeniem według wyboru lekarza obejmującego erybulinę, kapecytabinę, gemcytabinę czy winorelbina. Na podstawie oceny analizy ekonomicznej uznano, że Trodelvy nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w aktualnej cenie, dlatego konieczne jest jej obniżenie Szacuje się, że Trodelvy będzie kosztować około 129 milionów \$ w ciągu następnych 3 lat. Jednak rzeczywisty wpływ na budżet jest niepewny i może być niższy w zależności od kryteriów włączenia do leczenia. <u>Warunki (wybrane):</u> Wymagane jest obniżenie ceny sacytuzumabu gowitekanu o 88%, aby osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$/QALY.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2024 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego HR+ i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-), którzy otrzymali terapię opartą na hormonach oraz co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w zaawansowanym stadium	<u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów.</u> Dowody wskazują na znaczą dodatkową korzyść względem kapecytabiny, erybuliny czy winorelbiny. Wykazano statystycznie istotny i istotny korzystny efekt przy wysokiej wiarygodności danych w zakresie przeżycia całkowitego. W zakresie objawów odnotowano efekt na korzyść w zakresie zmęczenia, bólu oraz duszności oraz efekty na niekorzyść w zakresie występowania biegunki, nudności i wymiotów. W zakresie parametrów związanych z jakością życia odnotowano statystycznie istotny i istotny korzystny efekt przy niskiej/niejasnej wiarygodności danych w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i poznawczego oraz ogólnego stanu zdrowia. W zakresie działań niepożądanych wskazano na mniej korzystny profil bezpieczeństwa m.in. w zakresie poważnych AEs.
HAS 2023 (Francja)	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego HR+ i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-), którzy otrzymali co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w stadium przerzutowym	Rekomendacja pozytywna <u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Istotna. W uzasadnieniu wskazano na m.in.: wykazanie wyższości sacytuzumabu gowitekanu nad chemioterapią wybraną przez badacza pod względem przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego, obiektywnego wskaźnika odpowiedzi i częściowo jakości życia. <u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) 200 mg przynosi niewielką korzyść (ASMR IV) w aktualnej praktyce klinicznej. W uzasadnieniu wskazano na m.in.: wykazanie wyższości sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z chemioterapią według wyboru badacza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina i winorelbina) w zakresie przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego, obiektywnej odpowiedzi, częściowej poprawy jakości życia w odniesieniu do czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia i zmęczenia, ale bez poprawy w zakresie bólu. Wskazano na mniej korzystny profil bezpieczeństwa zwłaszcza w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) stopnia ≥ 3 oraz poważnych AE. Zwrócono również uwagę na poważne infekcje wtórne do neutropenii i ciężką biegunkę.
NCPE 2024	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego HR+ i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-), którzy otrzymali terapię opartą na hormonach oraz co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w zaawansowanym stadium	<u>Przeprowadzono ocenę w trybie Rapid Review</u> Zaleca się przeprowadzenie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu do obecnego standardu opieki.
PBAC 2023 (Australia)	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego HR+ i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-), którzy otrzymali co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe, z których jedna mogła być neoadjuwantową/ adjuwantową	Rekomendacja negatywna Wskazano, że istnieje umiarkowana potrzeba kliniczna dla nowych i skutecznych terapii w tym wskazaniu. Uznano, że sacytuzumab gowitekanu przynosi korzyści kliniczne związane ze znaczną poprawą PFS (przeżycie wolne od progresji) oraz OS (przeżycia całkowitego) w porównaniu z terapią wybraną przez lekarza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina). Jednakże zrewidowana ocena ekonomiczna nie odnosiła się do wielu uwag Komitetu, wskazano, że ICER pozostał niedoszacowany, a proponowana cena Trodelvy pozostała zbyt wysoka i nie zapewniała efektywności-kosztowej.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Belgia	tak	zgodnie z ChPL	
Bułgaria	tak	zgodnie z ChPL	
Chorwacja	nie	Nie dotyczy	
Cypr	nie	Nie dotyczy	
Czechy	tak	zgodnie z ChPL	
Dania	tak	2L+ mTNBC	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	tak	zgodnie z ChPL	
Francja	tak	2L+ mTNBC	
Grecja	tak	zgodnie z ChPL	
Hiszpania	tak	zgodnie z ChPL	
Holandia	tak	2L+ mTNBC	
Irlandia	tak	2L+ mTNBC	
Islandia	tak	2L+ mTNBC	
Liechtenstein	tak	zgodnie z ChPL	
Litwa	tak	2L+ mTNBC	
Luksemburg	tak	zgodnie z ChPL	
Łotwa	tak	2L+ mTNBC	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	tak	zgodnie z ChPL	
Norwegia	tak	2L+ mTNBC	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	tak	zgodnie z ChPL	
Słowacja	tak	2L+ mTNBC	
Słowenia	tak	2L+ mTNBC	
Szwajcaria	tak	zgodnie z ChPL	
Szwecja	tak	zgodnie z ChPL	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	tak	2L+ mTNBC	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trodelvy jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 12 krajach finansowanie Trodelvy jest zgodne z ChPL, a w 11 krajach w jednym z zarejestrowanych wskazań tj. leczenie 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. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Trodelvy w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).” Wnioskiem objęta jest następująca prezentacja:

- Trodelvy (Sacituzumabum govitecanum), 200 mg, infuzja dożylna, 1 fiol. 50 ml proszku, GTIN: 05391507146816.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy:

- otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby,
- 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),

zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym B.9.FM w istniejącej grupie limitowej 1265.0, Sacytuzumab govitekan.

Produkt leczniczy Trodelvy (sacytuzumab govitekan) jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.9.FM w populacji pacjentów z zaawansowanym, tj. uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanym (III stopień zaawansowania) potrójnie ujemnym rakiem piersi spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) powstaje z komórek gruczołu piersiowego. Początkowo rozwija się on w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Rak piersi nie jest chorobą jednorodną, lecz dzieli się na kilka podtypów biologicznych związanych z ekspresją receptorów steroidowych i receptora HER2, obecnych w komórce raka. Cechą wspólną tej choroby jest pierwotna lokalizacja w obrębie gruczołu piersiowego.

Alternatywne technologie medyczne

Jednolekowe schematy chemioterapii obejmujące m.in.: kapecytabinę, karboplatynę, winorelbinę, gemcytabinę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- badanie rejestracyjne TROPiCS-02,
- badanie EVER-132-002.

W ramach w/w prób klinicznych porównywano sacytuzumab govitekan (SAC) z chemioterapią standardową (CTH). Poza odnalezionymi 33 publikacjami opisującymi w/w badania kliniczne, autorzy analizy wykorzystali

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono meta-analizę wyników badania rejestracyjnego TROPiCS-02 oraz badania EVER-132-002, przeprowadzonego w całości na populacji azjatyckiej.

Ze względu na heterogeniczność w/w prób klinicznych, w ramach AWA przedstawiono wyłącznie wyniki badania rejestracyjnego. Należy odnotować, że wnioski płynące zarówno z badania rejestracyjnego, jak i z metaanalizy wnioskodawcy są spójne w kontekście efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa.

Wyniki badania rejestracyjnego TROPiCS-02 wskazują na:

- istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W oparciu o wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesięcy), redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby wyniosła 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,53 – 0,81] p=0,0001). Różnica odnotowanych median czasu do osiągnięcia progresji choroby wyniosła około 1,5 miesiąca (mediana dla SAC=5,5 mies. [95%CI: 4,2 – 6,9] vs mediana dla CHT=4,0 mies. [95%CI: 3,0 – 4,4]),
- istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia całkowitego. W oparciu o wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesięcy), redukcja ryzyka wystąpienia zgonu wyniosła

21% (HR=0,79 [95%CI: 0,65 – 0,95] p=0,0133). Różnica odnotowanych median czasu do osiągnięcia progresji choroby wyniosła około 3,2 miesiąca (mediana dla SAC=14,5 mies. [95%CI: 13,0 – 16,0] vs mediana dla CHT=11,2 mies. [95%CI: 10,2 – 12,6]),

- istotną statystycznie różnicę w zakresie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W oparciu o wyniki najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 12,8 miesiąca), prawdopodobieństwo uzyskania punktu końcowego była ponad 1,5 wyższa w grupie interwencji (RR=1,52 [95%CI: 1,05 – 2,21]), jednakże odnotowany wskaźnik NNT jest relatywnie wysoki i cechuje się szerokim przedziałem ufności (NNT=14 [8; 110]),
- znamiennej statystycznie różnicę w czasie do istotnego klinicznie pogorszenia się jakości życia, mierzoną kwestionariuszem EORTC QOL-C30 w kontekście m.in.:
 - globalnego stanu zdrowia (HR=0,75 [95%CI: 0,61 – 0,92])
 - funkcjonowania fizycznego (HR=0,78 [95%CI: 0,64 – 0,97])
 - funkcjonowania emocjonalnego (HR=0,67 [95%CI: 0,54 – 0,83])
 - zmęczenia (HR=0,73 [95%CI: 0,60 – 0,89])
 - duszności (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,92])
 - bezsenności (HR=0,80 [95%CI: 0,64 – 0,99])
 - istotnie statystycznie szybciej odnotowywano pojawienie się biegunki (HR=1,41 [95%CI: 1,15 – 1,73])

Wynik sumaryczny dla wszystkich analizowanych domen w zakresie jakości życia w nie był znamiennej statystycznie (HR=0,92 [95%CI: 0,75 – 1,14]).

Zgodnie z danymi z raportu oceniającego EMA, Trodelvy zapewnia istotną klinicznie korzyść w zakresie przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2– po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia. Uznano, że poprawa mediany przeżycia całkowitego wynosząca 3,2 miesiąca w analizowanej populacji pacjentów stanowi istotną klinicznie korzyść (*ang. clinically relevant benefit*) która przeważa wyższą toksyczność, w porównaniu z chemioterapią standardową, stosowaną jako komparator.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest różnica w zakresie komparatora (tj. chemioterapii standardowej) względem aktualnej praktyki w polskim systemie ochrony zdrowia. Należy przy tym podkreślić, że wyniki leczenia w ramieniu kontrolnym badania TROPICS-02 można odnieść do efektów osiąganych w populacji pacjentów leczonych chemioterapią w Polsce.

Analiza bezpieczeństwa

Oceniając bezpieczeństwo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia na szczególną uwagę zasługuje:

- zwiększenie ryzyka TEAE ≥ 3 . stopnia (RR=1,24 [95%CI: 1,10 – 1,40], NNH=6 [95%CI: 4 – 15]),
- zwiększenie ryzyka TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii (RR=1,52 [95%CI: 1,29 – 1,79], NNH = 4 [95%CI: 3 – 7]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAE prowadzących do redukcji dawek leku oraz TEAE prowadzących do zgonu.

W kontekście zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie oraz klinicznie różnicę w zakresie

- TRAE prowadzących do czasowego przerwania terapii (RR=1,64 [95%CI: 1,36 – 1,99] NNH=4 [95%CI: 3 – 6])

Uzupełniając powyższe o dodatkowe informacje uwzględnione w ChPL produktu leczniczego Trodelvy:

- Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (50,7%), leukopenia (10,5%), biegunka (10,3%), niedokrwistość (9,3%), zmęczenie (6,8%), gorączka neutropeniczna (6,1%), hipofosfatemia (4,2%), duszność (3,1%), limfopenia (2,9%), ból brzucha (2,8%), nudności (2,8%), wymioty (2,5%), hipokaliemia (2,5%), zapalenie płuc (2,3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,2%).
- Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacituzumabem govitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,8%), biegunka (3,9%), neutropenia (2,6%) oraz zapalenie płuc (2%).

W ramach Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla leku Trodelvy dokonano oceny profilu bezpieczeństwa oraz zaprezentowano strategię dla minimalizacji ryzyka związanego z jego stosowaniem.

W RMP wyróżniono kluczowe ryzyka związane ze stosowaniem sacituzumabu govitekanu, w tym:

- Neutropenia i związane z nią zakażenia, które mogą prowadzić do poważnych powikłań.
- Biegunka o ciężkim przebiegu, wymagająca odpowiedniego monitorowania i leczenia wspomagającego.
- Reakcje związane z infuzją, które mogą wystąpić podczas podawania leku.
- Potencjalne ryzyko toksyczności narządowej, w tym uszkodzenia wątroby.

Zgodnie z treścią raportu oceniającego EMA

- Trodelvy zapewnia istotną klinicznie korzyść w zakresie przeżycia u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2– po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia.
- Uznano, że poprawa mediany przeżycia całkowitego wynosząca 3,2 miesiąca w analizowanej populacji pacjentów stanowi istotną klinicznie korzyść (*ang. clinically relevant benefit*) która przeważa wyższą toksyczność, w porównaniu z chemioterapią standardową, stosowaną jako komparator.
- Profil bezpieczeństwa ostatecznie uznano za akceptowalny, ale wymagającym monitorowania profilu bezpieczeństwa.
- Ogólny bilans korzyści i ryzyka oceniono jako korzystny w ocenianej populacji pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów w ramach której porównano zastosowanie Trodelvy względem standardowej chemioterapii w horyzoncie dożywnym (10-letnim).

Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania Trodelvy vs standardowa chemioterapia wyniósł:

- 643 822 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz
- [REDAKTOWANO] w wariancie z RSS.

W przypadku każdego z wariantów wyniki znajdują się powyżej progu opłacalności.

Cena progowa wynosi (w nawiasach przedstawiono różnice procentowe względem wnioskowanej CZN):

- [REDAKTOWANO] w wariancie bez RSS oraz
- [REDAKTOWANO] w wariancie z implementacją RSS

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wnioskowania, [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy deterministycznej są spójne z wynikami analizy probabilistycznej – [REDAKTOWANO]

Największy wpływ na uzyskany wynik ICUR miało przyjmowanie alternatywnych założeń w zakresie skuteczności terapii oraz użyteczności stanów zdrowia, alternatywnego podejścia do modelowania ekonomicznego oraz alternatywnego dawkowania leków wchodzących w skład chemioterapii standardowej.

Kluczowym ograniczeniem analizy ekonomicznej są dane wejściowe dot. efektywności klinicznej ocenianego leku. AE wnioskodawcy została oparta na metaanalizie badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-002, przeprowadzonego w całości w populacji azjatyckiej.

W opinii Analityków Agencji, ze względu na heterogeniczność w/w badań, bardziej wiarygodne wyniki płyną z modelowania przeprowadzonego w oparciu o badanie rejestracyjne. Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w oparciu o dane z badania TROPiCS-02 w wariancie z uwzględnieniem RSS są nieco gorsze [REDAKTOWANO] w stosunku do analizy ekonomicznej wnioskodawcy, jednak niezmiennie wskazują na [REDAKTOWANO]

W związku z wykazaniem wyższości Trodelvy względem standardowej chemioterapii w badaniu RCT w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trodelvy spowoduje wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o:

- 56,72 mln PLN w I roku oraz
- 146,73 mln PLN w II roku refundacji

W wariantcie z RSS wydatki inkrementalne wynoszą:

- [REDAKTOWANE] w I roku oraz
- [REDAKTOWANE] w II roku refundacji

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości są stabilne i wskazują na wzrost obciążenia finansowego płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność związana liczebnością populacji docelowej a także szybkością i skalą rozpowszechnienia nowej terapii. W oparciu o szacunkową liczebność populacji docelowej wskazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii, przeprowadzono obliczenia własne. W wariantcie uwzględniającym zawarciem RSS, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy jednocześnie zauważyć, że oszacowania oparto o opinię jednego eksperta i należy traktować je jako wariant analizy wrażliwości, zakładającej alternatywne dane wejściowe w zakresie liczebności populacji docelowej, dodatkowo wskazująca na niepewność ponoszonych w przyszłości wydatków.

Istnieje ryzyko straty około [REDAKTOWANE] pełnych fiolek leku zużytych na jedno podanie leku. Przy proponowanej w ramach RSS [REDAKTOWANE] stanowi dla świadczeniodawcy potencjalną stratę wynoszącą około [REDAKTOWANE]. Są to obliczenia uśrednione, realne ryzyko strat zależy od liczby przyjmowanych danego dnia świadczeniobiorców oraz faktycznie podanej ilości substancji leczniczej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej powinno się rozważyć zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem tj. po niepowodzeniu 2 linii terapii systemowych (w tym jedna z nich mogła być zastosowana w ramach leczenia okołoperacyjnego). Aktualnie zgodnie z zapisami PL wśród kryteriów włączenia do leczenia wskazywane są dwie linie chemioterapii zamiast dwóch linii leczenia systemowego co jest niezgodne ze wskazaniem zarejestrowanym¹. Należy przy tym zaznaczyć, że kryteria włączenia do PL są spójne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego TROPiCS-02.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2024) i rekomendację negatywną (PBAC 2023). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA 2024 wskazującą na znaczną dodatkową korzyść sacytuzumabu gowitekanu nad kapecytabiną, erybuliną czy winorelbina.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę wykazanie wyższości sacytuzumabu gowitekanu nad chemioterapią wybraną przez badacza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina i winorelbina) pod względem przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego, obiektywnego wskaźnika odpowiedzi i jakości życia w zakresie niektórych domen. W rekomendacji CADTH 2024 jako warunek wskazano obniżenie ceny produktu leczniczego Trodelvy, zaś w rekomendacji negatywnej PBAC 2023 wskazano, że proponowana cena produktu leczniczego Trodelvy pozostała zbyt wysoka i nie zapewniała efektywności-kosztowej.

¹ Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dawood 2024

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(suppl):1076–1076.

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.

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.

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.

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/capsulesummary-slidesets/lba76> (16.10.2023).

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).

TROPiCS-02

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.

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.

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.

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.

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 Trial. Clin Drug Investig 44(6):455–457.

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.

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.

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.

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.

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.

Rugo HS, Schmid P, Tolane 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.

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.

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.

Rugo HS, Schmid P, Tolane 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.

Rugo HS, Zhang Y, Marmé F, Schmid P, Cortés J, Tolane 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.

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.

Schmid P, Cortés J, Marmé F, Rugo HS, Tolane 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 receptorpositive/ 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.

Tesch H, Tolane 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.

Tolane 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.

Tolane 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.

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> (19.12.2022).

Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004201-33/GB> (21.12.2022).

	EMA. (2023) Trodelvy. Assessment report. EMA/319185/2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessmentreport-variation_en.pdf (3.10.2023).
	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. <i>Nat Med</i> 1–8.
	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. <i>Annals of Oncology</i> 34:S1485.
EVER-132-002	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:.
	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. <i>Oncol Res Treat</i> 47(suppl2):162–163.
	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).
EMBRACE	Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bounoux P, Dutcus CE, i in. (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. <i>The Lancet</i> 377(9769):914–923.
	Twelves C, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet PJ, Akerele CE, Seegobin S, Wanders J, Cortes J. (2010) A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. <i>JCO</i> 28(18_suppl):CRA1004–CRA1004.
	Twelves C, Akerele CE, Wanders J. (2010) Eribulin mesylate (E7389) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): subgroup analyses from the EMBRACE study. Abstract 2750. <i>Ann Oncol</i> 21(Suppl 8):viii96.
	Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. (2015) Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. <i>J Clin Oncol</i> 33(6):594–601.
Kauffman 2015	Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, Song J, Dutcus CE, Kaufman PA. (2016) Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. <i>Breast Cancer (Auckl)</i> 10:77–84. 97. Pivot X, Im SA, Guo M, Marmé F. (2018) Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. <i>Breast Cancer</i> 25(3):370–374.
Yuan 2019	Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, Cheng Y, Ouyang Q, Wang X, Chen Z, Hiraiwa M, Saito K, Funasaka S, Xu B. (2019) Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. <i>Eur J Cancer</i> 112:57–65.
Qureshi 2024	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. <i>Am J Clin Oncol</i> 47(11):526–534.
Belloni 2024	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. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 204:104527.
	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.
Dacoregio 2024	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.
Zhao 2021	Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I, Betts M, Kadambi A. (2021) Network metaanalysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. BMC Cancer 21(1):758.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

ASCO 2024	Sana Al Sukhun, MD, MSc, FASCO, Sarah Temin, MSPH, Carlos H. Barrios, MD, Nicoleta Zenovia Antone, MD, Yanin Chavarri Guerra, MD, MSc, Mariana Chavez-MacGregor, MD, MSc, FASCO, Rakesh Chopra, MD, Michael A. Danso, MD, FASCO, Henry Leonidas Gomez, MD, PhD, N'Da Marcelin Homian, MD, Alaa Kandil, MD, Benda Kithaka, Bogda Koczwara, MD, Beverly Moy, MD, FASCO, MPH, Gertrude Nakigudde, Fernando Enrique Petracci, MD, Hope S. Rugo, MD, FASCO, Nagi S. El Saghir, MD, FASCO and Banu K. Arun, MD Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource–Stratified Guideline https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/GO.23.00285 (dostęp: 24.06.2025 r.)
CADTH 2024	Canadian Journal of Health Technologies CADTH Reimbursement Recommendation Sacituzumab Govitecan (Trodelvy): https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0323REC-Trodelvy-HR.pdf (dostęp: 12:06.2025 r.)
ESMO 2021	A. Gennari, F. André, C. H. Barrios, J. Cortés, E. de Azambuja, A. DeMichele, R. Dent, D. Fenlon, J. Gligorov, S. A. Hurvitz, S.-A. Im, D. Krug, W. G. Kunz, S. Loi, F. Penault-Llorca, J. Ricke, M. Robson, H. S. Rugo, C. Saura, P. Schmid, C. F. Singer, T. Spanic, S. M. Tolaney, N. C. Turner, G. Curigliano, S. Loibl, S. Paluch-Shimon & N. Harbeck, on behalf of the ESMO Guidelines Committee ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer/de-novo-mbc-or-recurrence-12-months-after-the-end-of-adjuvant-et-et-sensitive-naive/hr-her2-mbc-progressive-disease-not-candidate-for-endocrine-therapy-targeted-therapy/antibody-drug-conjugates (dostęp: 24.06.2025 r.)
ESMO 2025	Antibody-drug Conjugates https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer/de-novo-mbc-or-recurrence-12-months-after-the-end-of-adjuvant-et-et-sensitive-naive/hr-her2-mbc-progressive-disease-not-candidate-for-endocrine-therapy-targeted-therapy/antibody-drug-conjugates (dostęp: 24.06.2025 r.)
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20546_TRODELVY_PIC_EI_AvisDef_CT20546.pdf (dostęp: 12:06.2025 r.)
G-BA 2024	Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Sacituzumab govitecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) https://www.g-ba.de/beschluesse/6474/ (dostęp: 12:06.2025 r.)
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2025 – April 17, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp: 23.06.2025 r.)
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes November 2023 PBAC Meeting: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023-v2.pdf (dostęp 12.06.2025 r.)
PTOK 2020	J. Jassem, M. Krzakowski, B. Bobek-Billewicz, R. Duchnowska, A. Jeziorski, W. Olszewski, E. Senkus-Konefka, H. Tchórzewska-Korba, P. Wysocki WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO: Rak piersi: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf (dostęp 12.06.2025 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Trodelvy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trodelvy (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 11.08.2023)
OT.423.1.66.2024	Raport AOTMiT ws. Leku Verzenios w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
WS.423.2.2024	Raport AOTMiT ws. Leku Trodelvy w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
Trodelvy RMP	EU Risk Management Plan for TRODELVY (sacituzumab govitecan (Trodelvy RMP))

	https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/trodelvy-epar-risk-management-plan_en.pdf dostęp 16.06.2025
EMA 2023	22 June 2023 EMA/319185/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report TRODELVY International non-proprietary name: sacituzumab govitecan Procedure No. EMEA/H/C/005182/II/0020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf dostęp 05.06.2025
Dacoregio 2025	Maria Inez Dacoregio, Isabella Michelin, Caio Ernesto do Rego Castro, Francisco Cezar Aquino de Moraes, Guilherme Rossato de Almeida, Lis Victória Ravani, Maysa Vilbert, Ricardo Lima Barros Costa, Safety profile of sacituzumab govitecan in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis, The Breast, Volume 79, 2025, 103853, ISSN 0960-9776, https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103853 . Dostęp 10.06.2025 r
Liu 2025	Liu, S., Wang, K., Chen, H. et al. Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan for hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer based on the EVER-132-002 trial in China. Cost Eff Resour Alloc 23, 8 (2025). https://doi.org/10.1186/s12962-025-00613-z dostęp 24.06.2025

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Trodelvy stosowanego w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi, Kraków, 2024.
- Zał. 5. Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przekazana pismem z dnia 16.06.2025 r.