



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Itovebi (inawolisyb)
we wskazaniu:**

**w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem
w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo
zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi
wykazującym ekspresję receptora estrogenowego
(ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora
ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
(HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku
progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od
zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.20

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - 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), 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. 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. 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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. 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. 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 – nie dotyczy.

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: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Alpe	alpelisyb
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BC	rak piersi (ang. <i>breast cancer</i>)
BPI-SF	skrótowy kwestionariusz oceny bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory – short form</i>)
CBR	wskaźnik korzyści klinicznych (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
CCOD	data odcięcia dla danych klinicznych (ang. <i>clinical cut-off date</i>)
CDA	ang. <i>Canada's Drug Agency</i>
CDK4/6	kinaza zależna od cyklin 4 i 6 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 4 and 6</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	wskaźnik przesączania kłębuszkowego nerek (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (wersja podstawowa, 30 pytań) (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FAS	populacja pełnej analizy (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Fulv	fulwestrant
GBA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GHS	czas do pogorszenia w globalnym stanie zdrowia (ang. <i>time to deterioration in global health status</i>)
HbA1C	hemoglobina glikowana
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HT	hormonoterapia
IA	inhibitory aromatazy
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)

Inavo	inawolisyb
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LA	miejscowo zaawansowany (ang. <i>locally advanced</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
mBC	przerzutowy rak piersi (ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
Palbo	palbocyklib
Pbo	placebo
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PI3K	kinaza-3 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (ang. <i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>)
PR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesterone receptor</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAS	populacja analizy bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Event</i>)
TTD	czas do pogorszenia w bólu (ang. <i>time to deterioration in pain</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	5
Podsumowanie.....	7
1. Przedmiot analizy.....	8
1.1. Informacje podstawowe.....	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie	10
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	11
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji.....	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań.....	15
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	15
4. Dowody naukowe.....	17
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
4.2. Opis badań	18
4.2.1. Opis komparatora.....	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej	21
4.4. Ocena jakości badań.....	21
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	21
5. Ocena siły interwencji	22
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	22
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	24
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	25
5.4. Podsumowanie siły interwencji	25
6. Ocena wpływu na budżet.....	27
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	27

6.1.1.	Założenia	27
6.1.2.	Wyniki	28
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	30
6.2.1.	Założenia	30
6.2.2.	Wyniki	31
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	31
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	32
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet.....	33
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	34
8.	Źródła	36
9.	Załączniki	38
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	38
9.2.	Strategia wyszukiwania	40
9.3.	Diagram selekcji publikacji	41
9.4.	Kryteria populacji docelowej	42
9.5.	Ocena jakości badań.....	43
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA	44
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA	45

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu: hormonoterapia (w refundacji aptecznej), fulwestrant (w ramach chemioterapii) oraz inhibitory CDK 6/4 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz inhibitory szlaku PI3K/AKT/mTOR (alpelisyb, kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem (w ramach programu lekowego B.9.FM.).
- Dostępne w ramach programu lekowego alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem (dla populacji kobiet po menopauzie) oraz kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (dla populacji kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym) są ukierunkowane na szlak sygnałowy PI3K/AKT, podobnie jak inawolisyb.

2. Siła interwencji na podstawie badania INAVO120 (Inavo + Palbo + Fulv vs Pbo + Palbo + Fulv)

- Skuteczność
 - Mediana OS: 34,0 mies. vs 27,0 mies.; HR=0,67 (95%CI: 0,48; 0,94), p=0,0190.
 - Mediana PFS: 15,0 mies. vs 7,3 mies.; HR=0,43 (95%CI: 0,32; 0,59), p<0,0001.
 - Jakość życia: nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach zgłaszanych przez pacjentów między grupami badawczymi w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz BPI-DF.
 - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 62,7% vs 28,0%; p<0,0001.
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 19,2 mies. vs 11,1 mies.; HR=0,60 (95%CI: 0,37; 0,97).
 - Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR): 81,4% vs 51,8%; p<0,0001.
- Bezpieczeństwo
 - Terapia Inavo + Palbo + Fulv w porównaniu do grupy kontrolnej wiązała się z większą liczbą AE 3.–4. stopnia (88% vs 82%), AE prowadzących do trwałego przerwania leczenia (7% vs 1%) oraz SAE (24% vs 11%).
 - Odnotowano większą częstość zgonów z powodu AE w grupie inawolisybu w porównaniu z placebo (4% vs 1%).
 - AE o największej różnicy punktów procentowych między grupami, które występowały częściej w grupie interwencji: hiperglikemia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, spadek masy ciała, zmniejszony apetyt.

3. Jakość dowodów naukowych (badanie INAVO120)

- Ogólne ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia Risk of Bias Tool 2.0: niskie.
- Główne ograniczenia badania:
 - Przeżycie całkowite (OS) jest drugorzędowym punktem końcowym.
 - Znaczny udział w badaniu stanowią grupy o pochodzeniu etnicznym słabo reprezentowanym w warunkach polskich (ok. 40% próby stanowili Azjaci).
 - Niepewność co do wyników OS w populacji powyżej 65 r.ż.
 - Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia ogólnoustrojowego – pacjentów tych wykluczano z badania.

4. Wielkość populacji docelowej

- Wielkość populacji docelowej w I. roku: 110 (90–120; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Wielkość populacji docelowej w II. roku: 120 (100–140; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Itovebi, 3 mg tabletki powlekane, opakowanie 28 tabl.; GTIN: 07613326092708; Itovebi, 9 mg tabletki powlekane, opakowanie 28 tabl.; GTIN: 07613326092432.
Substancja czynna	inawolisyb
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego. U pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK4/6 w ramach leczenia (neo)adjuwantowego musi nastąpić co najmniej 12-miesięczny odstęp między zakończeniem leczenia inhibitorem CDK4/6 a wykryciem nawrotu choroby. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn hormonoterapię należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). ICD-10: C50 ICD-11: 2C60, 2C61, 2C62, 2C64, 2C6Y, 2C6Z
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Itovebi wynosi 9 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Itovebi należy podawać w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem. Zalecana dawka palbocyklibu wynosi 125 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowi pełny cykl trwający 28 dni. Zalecana dawka fulwestrantu wynosi 500 mg, podawana domięśniowo w dniach 1., 15. i 29., a następnie raz w miesiącu. Zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym Itovebi kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Inawolisyb jest inhibitorem izoformy alfa katalitycznej podjednostki kinazy-3 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (ang. <i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i> , PI3K) białka (p110α; kodowanego przez gen PIK3CA). Ponadto inawolisyb przyspiesza degradację zmutowanego białka p110α (ang. <i>mutant degrader</i>). Szlak sygnałowy PI3K jest często rozregulowany w HR-dodatnim raku piersi, często z powodu aktywujących mutacji PIK3CA. Dzięki podwójnemu mechanizmowi działania inawolisyb hamuje aktywność dalszych celów szlaku PI3K, w tym kinazy serynowo-treoninowej AKT, co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórkowej oraz indukcji apoptozy w liniach komórkowych raka piersi z mutacją PIK3CA.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01EX27.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 18.07.2025 r. Nr dopuszczenia do obrotu: Itovebi 3 mg: EU/1/25/1942/001; Itovebi 9 mg: EU/1/25/1942/002.
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy

Źródło: ChPL Itovebi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 16.12.2025], EPAR Itovebi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 16.12.2025].

Substancja czynna leku Itovebi, inawolisyb, działa poprzez blokowanie aktywności nieprawidłowego enzymu PI3K, kodowanego przez gen PIK3CA, ograniczając w ten sposób wzrost i rozprzestrzenianie się nowotworu. Należy zaznaczyć, że alpelisyb oraz kapiwasertyb, refundowane aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.9.FM.: Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50), również ukierunkowane są na szlak sygnałowy PI3K/AKT. Alpelisyb i inawolisyb wykazują zbliżony punkt uchwytu (PI3K α), podczas gdy kapiwasertyb działa na poziomie efektor (kinaza AKT). Inawolisyb dodatkowo degraduje zmutowane białko p110 α , co z kolei może prowadzić do głębszego i trwalszego zahamowania sygnału.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, stearynian magnezu, celuloza mikrokryształiczna, glikolan sodowy skrobi, alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu, makrogol, talk, tlenek żelaza czerwony, tlenek żelaza żółty).

Komentarz analityków

Brak danych lub tylko ograniczone dane dotyczące stosowania inawolisylu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Itovebi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących antykoncepcji.

Nie wiadomo czy inawolisyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Itovebi i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Itovebi.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz EPAR Itovebi, w opinii analityków Agencji, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia inawolisybem powinna obejmować:

- wykrycie obecności co najmniej jednej mutacji genu PIK3CA w próbce guza lub osocza;
- pomiar stężenia glukozy we krwi na czczo oraz hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c});
- badanie szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego nerek (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR);
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków

Zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23.12.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspecjalistyczne³, metody diagnostyczne obejmujące badania genetyczne w kierunku wystąpienia mutacji, w tym m.in.: PCR są objęte refundacją we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C50.

³ Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspecjalistyczne, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43718/Zarzadzenie-101_2025_DSOZ [dostęp: 02.01.2026].

1.2.2.2. Monitorowanie

- Należy monitorować stężenie glukozy we krwi na czczo oraz HbA_{1c}. Należy rozważyć rozpoczęcie monitorowania stężenia glukozy na czczo w domu w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, lub u których występuje hiperglikemia.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zapalenia jamy ustnej.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Itovebi jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi ER-dodatnim i HER2-ujemnym, oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego.

Substancja czynna leku Itovebi, inawolisyb, działa poprzez blokowanie aktywności nieprawidłowego enzymu PI3K, kodowanego przez gen PIK3CA, ograniczając w ten sposób wzrost i rozprzestrzenianie się nowotworu. Należy zaznaczyć, że alpelisyb oraz kapiwasertyb, refundowane aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego, również ukierunkowane są na szlak sygnałowy PI3K/AKT. Alpelisyb i inawolisyb wykazują zbliżony punkt uchwytu (PI3K α), podczas gdy kapiwasertyb działa na poziomie efektor (kinaza AKT). Inawolisyb dodatkowo degraduje zmutowane białko p110 α , co z kolei może prowadzić do głębszego i trwalszego zahamowania sygnału.

Lek Itovebi nie posiada statusu leku sierocznego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny⁴

ICD-10:

C50 – Nowotwór złośliwy piersi

ICD-11:

2C60 – Rak piersi, specjalnego typu (ang. *Carcinoma of breast, specialised type*)

2C61 – Inwazyjny rak piersi (ang. *Invasive carcinoma of breast*)

2C62 – Zapalny rak piersi (ang. *Inflammatory carcinoma of breast*)

2C64 – Lity rak brodawkowaty piersi z objawami inwazji (ang. *Solid papillary carcinoma of breast with evidence of invasion*)

2C6Y – Inne określone nowotwory złośliwe piersi (ang. *Other specified malignant neoplasms of breast*)

2C6Z – Nowotwory złośliwe piersi, nieokreślone (ang. *Malignant neoplasms of breast, unspecified*)

Rak piersi (ang. *breast cancer*, BC) to najczęściej występujący u kobiet nowotwór złośliwy. Stanowi główną przyczynę zgonów z powodu raka u kobiet. U mężczyzn występuje rzadko. Dzieli się go na różne podtypy histopatologiczne w oparciu o ekspresję receptora estrogenowego (ang. *estrogen receptor*, ER), receptora progesteronowego (ang. *progesterone receptor*, PR) i nadekspresję lub amplifikację genu ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor 2*, HER2). Receptor estrogenowy i receptor progesteronowy są wspólnie określane jako receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*, HR). Około 70% wszystkich przypadków obejmuje podtyp HR+, HER2-.

Około 40% pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, z dodatnim receptorem hormonalnym/ujemnym ludzkim receptorem naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HR+/HER2-) wykazuje mutacje PIK3CA, które stanowią negatywny czynnik prognostyczny.

Wśród pacjentek, u których zdiagnozowano raka piersi podtypu HR+, HER2- wraz z odległymi przerzutami, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi ok. 34%. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 r. w Polsce odnotowano 21 716 zachorowań na raka piersi (ICD-10: C50) wśród kobiet oraz 208 wśród mężczyzn. Liczba zgonów wyniosła z kolei 6 827 łącznie (6 757 kobiet i 70 mężczyzn)⁵.

W zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym BC leczenie chirurgiczne prowadzone z zamiarem wyleczenia nie jest możliwe. W przypadku zaawansowanego raka piersi HR+, HER2- w większości przypadków stosuje się sekwencyjne terapie hormonalne w celu kontrolowania choroby i opóźnienia chemioterapii. Pierwsza i druga linia leczenia opiera się na inhibitorze aromatazy lub fulwestrancie w połączeniu z inhibitorem CDK4/6. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym zaleca się dodatkowo supresję lub ablację czynności jajników. U pacjentów z progresją po terapii hormonalnej w połączeniu z inhibitorem CDK4/6 leczenie jest dostosowane indywidualnie, z uwzględnieniem m.in. profilu molekularnego, odpowiedzi na wcześniejsze terapie i dostępnych opcji leczenia. Opcje te obejmują m.in. inhibitor PI3Kα – alpelisyb + fulwestrant dla mutacji PIK3CA, inhibitor mTOR – ewerolimus + leczenie hormonalne oraz inhibitor AKT – kapiwasertyb + fulwestrant.

⁴ EPAR Itovebi.

⁵ <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 17.12.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.12.2025 r., a zaktualizowano w dniu 10.02.2026 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Dokumenty PTOK 2020 oraz ASCO 2021/2024 zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Itovebi na terenie Unii Europejskiej. Wytyczne NCCN 2026 uwzględniają ocenianą technologię w leczeniu HR+/HER- nawracającego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi.

Według polskich wytycznych PTOK 2020, u chorych po menopauzie i z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii (HT) tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii zaleca się fulwestrant (I, B) lub inhibitory aromatazy (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorami aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia rekomendowany jest fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan + ewerolimus (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) alpelisyb + fulwestrant (I, B).

Amerykańskie wytyczne ASCO 2021 zalecają rozważenie leczenia eksemestaniem w skojarzeniu z ewerolimusem u chorych z progresją po zastosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy, alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych z mutacją PIK3CA (siła rekomendacji: umiarkowana) oraz fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 u chorych leczonych wcześniej inhibitorami aromatazy (siła rekomendacji: silna). W aktualizacji wytycznych z 2024 roku wskazano dodatkowo kapiwasertyb w skojarzeniu z HT jako terapię dla chorych z mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN (siła rekomendacji: silna).

Wytyczne NCCN 2026 w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego rekomendują w pierwszej linii zastosowanie fulwestrantu w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (kategoria 2A), przy czym połączenia z rybocyklibem lub abemacyklibem mają najwyższy poziom rekomendacji (kategoria 1). Dla pacjentów z HER2- oraz mutacją PIK3CA **leczenie skojarzone: inawolisyb + palbocyklib + fulwestrant (kategoria 2A)** rekomendowane jest już w pierwszej linii leczenia. W kolejnych liniach leczenia zaleca się fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (jeżeli nie był wcześniej stosowany, kategoria 1), ewerolimus + HT (kategoria 2A) oraz dla chorych z mutacjami aktywującymi PIK3CA/AKT1/PTEN terapie celowane – alpelisyb + fulwestrant lub kapiwasertyb + fulwestrant (kategoria 1).

Wnioski

Zgodnie z wytycznymi PTOK, ASCO i NCCN rekomendowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmują m.in. hormonoterapię (inhibitory aromatazy lub fulwestrant) w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6, a także tamoksyfen oraz eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. U chorych z mutacją PIK3CA wytyczne wskazują możliwość zastosowania terapii celowanych w skojarzeniu z fulwestrantem (alpelisyb lub kapiwasertyb) oraz ocenianej interwencji – inawolisybu w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem. Należy podkreślić, iż wytyczne NCCN 2026 rekomendują ocenianą interwencję jako opcję leczenia I linii w przypadku mutacji PIK3CA, a także jako opcję po progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia hormonalnego, łączącego inhibitor aromatazy z inhibitorem CDK4/6.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Itovebi i substancja czynna inawolisyb nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - hormonoterapia (w monoterapii);
 - fulwestrant + inhibitor CDK4/6;
 - fulwestrant + alpelisyb;
 - ewerolimus + hormonoterapia;
 - fulwestrant + kapiwasertyb.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - tamoksyfen;
 - eksemestan + ewerolimus (fulwestrant lub tamoksyfen);
 - fulwestrant + inhibitor CDK4/6
 - inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6;
 - fulwestrant + alpelisyb;
 - fulwestrant + kapiwasertyb.
 - **inawolisyb + palbocyklilb + fulwestrant.**
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: palbocyklilb w skojarzeniu z fulwestrantem.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r.⁶ we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: anastrozol, eksemestan, goserelina, letrozol, tamoksyfen;
- w ramach programu lekowego B.9.FM.: Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50):
 - abemacyklilb albo palbocyklilb albo rybocyklilb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi, I lub II linia leczenia);
 - palbocyklilb w skojarzeniu z fulwestrantem (leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi; II linia leczenia);
 - alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem (leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA, I lub II linia leczenia);
 - kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN, II lub III linia; I linia leczenia tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK4/6);
- w ramach chemioterapii: fulwestrant.

Dodatkowo, w ramach chemioterapii we wskazaniu: nowotwór złośliwy piersi (C50) refundowane są:

- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, denosumab, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, erybulina, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, metotreksat, nab-paklitaksel, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych w tej populacji, u mężczyzn występuje natomiast rzadko. Choroba charakteryzuje się

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.12.2025].

istotną heterogenicznością biologiczną, a podział na podtypy opiera się m.in. na ekspresji receptorów hormonalnych (ER, PR) oraz statusie HER2. Ok. 70% wszystkich przypadków stanowi podtyp HR+/HER2-. W populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2- mutacje PIK3CA występują u ok. 40% pacjentów oraz wiążą się z niekorzystnym rokowaniem. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 r. w Polsce odnotowano ok. 22 tys. nowych zachorowań na raka piersi oraz ok. 7 tys. zgonów z tego powodu.

Zgodnie z wytycznymi PTOK, ASCO i NCCN, rekomendowane opcje terapeutyczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują hormonoterapię (inhibitory aromatazy lub fulwestrant) w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6, a także tamoksyfen oraz eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. U chorych z mutacją PIK3CA wytyczne wskazują możliwość zastosowania terapii celowanych w skojarzeniu z fulwestrantem (alpelisyb lub kapiwasertyb) oraz ocenianej interwencji – inawolisybu w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem. Należy podkreślić, iż wytyczne NCCN 2025 rekomendują ocenianą interwencję jako opcję leczenia I linii (w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego), podczas gdy pozostałe terapie celowane u pacjentów z mutacją PIK3CA są zalecane w II i kolejnych liniach leczenia.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2- z mutacją PIK3CA, po progresji w trakcie lub do 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego hormonalnego, dostępne są zarówno terapie hormonalne, jak i terapie celowane oraz leki z katalogu chemioterapii. W ramach programu lekowego B.9.FM. refundowane są skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, a także terapie ukierunkowane molekularnie, w tym alpelisyb lub kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

W celu oszacowania liczby pacjentów, którzy mogliby zostać poddani terapią lekiem Itovebi, poniżej (Tabela 2) przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numeru PESEL) leczonych alpelisybem w latach 2022–2025. Alpelisyb jest obecnie opcją terapeutyczną finansowaną w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, dla której populacja docelowa — obejmująca chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z potwierdzoną mutacją PIK3CA, leczonych w I lub II linii terapii — jest najbardziej zbliżona do populacji objętej ocenianym wskazaniem.

Należy zaznaczyć, iż alpelisyb wskazany jest wyłącznie dla kobiet po menopauzie. Zgodnie jednak z dostępnymi danymi⁷, większość (80%) przypadków raka piersi dotyczy właśnie tej populacji.

Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych alpelisybem w ramach programu lekowego B.9.FM. w latach 2022–2025

Rok	2022	2023	2024	2025
Łącznie	9	139	191	182

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 05.01.2026)

Na podstawie powyższych danych, za pomocą funkcji Arkusz prognozy programu Excel, dokonano ekstrapolacji w celu oszacowania liczby pacjentów leczonych alpelisybem następnych latach. Otrzymane wyniki na lata 2026–2027 przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Oszacowana prognozowana liczba pacjentów leczonych alpelisybem

Rok	2026	2027
Prognozowana liczba pacjentów (95% CI)	211 (176–247)	235 (199–271)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz fakt, iż brakuje dowodów wskazujących na przewagę inawolisynu względem alpelisybu założono, że połowa pacjentów z przedmiotowego wskazania będzie przyjmować alpelisyb, a druga połowa inawolisyb.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Prognozowana wielkość populacji docelowej w I. roku (2026 r.): 110 (90–120; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Prognozowana wielkość populacji docelowej w II. roku (2027 r.): 120 (100–140; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Prognozowana wielkość populacji docelowej została oszacowana na ok. 110 pacjentów w I. roku oraz 120 pacjentów w II. roku. Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 15 miesięcy. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Przedstawione oszacowania są obarczone niepewnością ze względu na m.in.:

- oszacowanie dokonano na podstawie liczby pacjentów leczonych alpelisybem, który w odróżnieniu od ocenianej technologii wskazany jest jedynie u kobiet po menopauzie;
- niepewność dokonanych założeń dotyczących podziału rynku;

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AW/130_AW_OT_4231.44.2021_Piqray_APD.pdf [dostęp: 07.01.2026].

- niepewność dotyczącą przyrostu liczebności pacjentów w czasie.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Itovebi we wskazaniu: w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 19 grudnia 2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	inawolisyb w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące inawolisyb w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem vs palbocyklib i fulwestrant z placebo (Jhaveri 2025⁸). Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
INAVO120 (NCT04191499) <i>Jhaveri 2025</i> <i>Turner 2024</i> Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: F. Hoffmann–La Roche	Badanie: • III fazy; • randomizowane; • podwójnie zaślepione; • wieloośrodkowe (123 na świecie, w tym 3 ośrodki w Polsce). Hipoteza: <i>superiority</i> . • H0: PFS Inavo + Palbo + Fulv = PFS Pbo + Palbo + Fulv; • H1: PFS Inavo + Palbo + Fulv ≠ PFS Pbo + Palbo + Fulv. Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji: 1. analiza (pierwotna) – CCOD: 29.09.2023 r. ○ inawolisyb: 21,3 mies.; ○ placebo: 21,5 mies. 2. analiza – CCOD: 15.09.2024 r.: ○ inawolisyb: 34,2 mies.; ○ placebo: 32,3 mies. Data zakończenia badania (szacowana): 15 listopada 2027 r.	Do badania włączono 325 pacjentów z rakiem piersi o potwierdzonym statusie HR+/HER2- oraz określonymi mutacjami w genie PIK3CA, w stadium przerzutowym (ang. <i>metastatic breast cancer</i> , mBC) lub miejscowo zaawansowanym (ang. <i>locally advanced</i> , LA), niepodlegającym leczeniu radykalnemu, który uległ progresji podczas adjuwantowej terapii hormonalnej lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia. Pacjenci nie stosowali wcześniej terapii systemowej z powodu mBC/LA. Charakterystyka pacjentów: • mediana wieku: 54 lata (min. 27 – max. 79): ○ <65 r.ż.: 81,8% ○ ≥65 r.ż.: 18,2% • płeć: 98,2% kobiet i 1,8% mężczyzn; • rasa biała: 58,8%; • wynik w skali ECOG: ○ 0: 63,4%; ○ 1: 36,3%; • wcześniejsza terapia adjuwantowa: ○ tamoksyfen: 56,9%; ○ inhibitory aromatazy: 50,2%. Liczba pacjentów (FAS: 325): • inawolisyb: 161; • placebo: 164.	Interwencja: Inawolisyb + Palbocyklib + Fulwestrant (Inavo + Palbo + Fulv) Inavo w dawce 9 mg raz dziennie doustnie – w dniach 1.–28. każdego 28-dniowego cyklu. Palbo w dawce 125 mg, doustnie raz dziennie – w dniach 1.–21. każdego 28-dniowego cyklu. Fulv w dawce 500 mg, domięśniowo – w 1. cyklu w dniach 1. i 15., a następnie 1. dnia każdego 28-dniowego cyklu lub co ok. 4 tygodnie. Komparator: Placebo + Palbocyklib + Fulwestrant (Pbo + Palbo + Fulv). Palbo w dawce 125 mg, doustnie raz dziennie – w dniach 1.–21. każdego 28-dniowego cyklu. Fulv w dawce 500 mg, domięśniowo – w 1 cyklu w dniach 1. i 15., a następnie 1. dnia każdego 28-dniowego cyklu lub co ok. 4 tygodnie.	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patients reported outcomes</i>, PROs) na podstawie kwestionariuszy: EORTC-QLQ-30^a (ogólny stan zdrowia – pozycje 29 i 30; funkcjonowanie fizyczne – pozycje od 1 do 5; funkcjonowanie w roli – pozycje 6 i 7), EORTC-QLQ-BR23^b i BPI-SF^c; • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • wskaźnik korzyści klinicznych (ang. <i>clinical benefit rate</i>, CBR); • występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AEs), w tym zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

CCOD – data odcięcia dla danych klinicznych (ang. *clinical cut-off date*)

FAS – pełny zestaw analityczny (ang. *full analysis set*)

^a EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (wersja podstawowa, 30 pytań) (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30*)

^b EORTC-QLQ-BR23 – moduł dodatkowy do ogólnego kwestionariusza EORTC QLQ-C30, zawierający 23 pytania, oceniające aspekty jakości życia związane z rakiem piersi.

⁸ Jhaveri KL et al., *Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med. 2025 Jul 10;393(2):151-161. doi: 10.1056/NEJMoa2501796.

° BPI-SF – skrócony kwestionariusz oceny bólu (ang. *Brief Pain Inventory – short form*), mierzący natężenie bólu i wpływ bólu na funkcjonowanie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Itovebi; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499?id=NCT04191499&rank=1> [dostęp: 22.12.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo łącznie z palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem. Terapia palbocyklib + fulwestrant jest aktualnie refundowana w Polsce w II linii leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie rejestracyjne INAVO120:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (OS) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby, zgodnie z oceną badacza na podstawie kryteriów RECIST (wersja 1.1), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
- Jakości życia:
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia – pozycje 29 i 30;
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne – pozycje od 1 do 5;
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie w roli – pozycje 6–7;
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-BR23: czas do pogorszenia w globalnym stanie zdrowia (ang. *time to deterioration in global health status*, GHS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania spadku o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, utrzymującego się przez dwa kolejne cykle lub początkowego spadku, po którym nastąpiła śmierć lub przerwanie leczenia w ciągu trzech tygodni od ostatniej oceny w skali EORTC QLQ-30;
 - zmiana od wartości wyjściowej w kwestionariuszu BPI-SF: czas do pogorszenia w bólu (ang. *time to deterioration in pain*, TTD) zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego odnotowania wzrostu o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w pozycji „najsilniejszy ból” w skróconej wersji kwestionariusza *Brief Pain Inventory* (BPI-SF).
- Wyleczenia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) – zdefiniowany jako odsetek uczestników badania, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) lub częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR) co najmniej dwukrotnie w odstępie ≥ 4 tygodni, zgodnie z oceną badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1;
 - czas trwania odpowiedzi (DOR) – zdefiniowany jako czas od pierwszego wystąpienia CR lub PR do pierwszego wystąpienia progresji choroby określonej przez badacza zgodnie z RECIST v1.1 lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej);
 - wskaźnik korzyści klinicznych (CBR) – zdefiniowany jako odsetek uczestników z CR, PR lub stabilną chorobą (ang. *stable disease*, SD) przez co najmniej 24 tygodnie, zgodnie z oceną badacza na podstawie RECIST v1.1.
- Bezpieczeństwa:
 - występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Itovebi przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Zakres populacji opisany w ChPL zasadniczo odpowiada kluczowym kryteriom włączenia do badania rejestracyjnego INAVO120 (typ nowotworu, status HR/HER2, obecność mutacji PIK3CA, progresja po hormonoterapii). Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały jednak opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W ChPL Itovebi pominięto m.in. wymagania dotyczące stanu sprawności wg ECOG, obecność aktywnych przerzutów do OUN, objawową aktywną chorobę płuc oraz choroby zapalne jelit.

Należy zaznaczyć, że z badania rejestracyjnego wykluczono pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz z cukrzycą typu 2 wymagającą terapii systemowej. Według ChPL cukrzyca nie stanowi natomiast bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania inawolisynu, przy czym podkreślono konieczność stałego monitorowania glikemii oraz aktywnego zarządzania ryzykiem hiperglikemii w trakcie leczenia.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badania rejestracyjnego włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego INAVO120 przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu INAVO120, oceniane z zastosowaniem narzędzia RoB 2.0, zostało określone jako niskie (we wszystkich domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie).

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badanie stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- INAVO120 (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, badanie RCT III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania inawolisynu w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestranem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestranem u dorosłych pacjentów z rakiem piersi o potwierdzonym statusie HR+/HER2- oraz mutacjami w genie PIK3CA, w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, niepodlegającym leczeniu radykalnemu, który uległ progresji podczas adjuwantowej terapii hormonalnej lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano dodatkowych badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja *Jhaveri 2025*, opisująca wyniki przeżycia całkowitego i aktualizująca PFS, ORR i bezpieczeństwo badania rejestracyjnego INAVO120;
- publikacja *Turner 2024*, opisująca wyniki pierwotne badania rejestracyjnego INAVO120, w tym analizę główną PFS;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania rejestracyjnego INAVO120 oceniono (wg narzędzia RoB 2.0 dla badań z randomizacją) jako niskie.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności leczenia technologią inawolisyb w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem) wykonano w oparciu o wyniki otwartego badania rejestracyjnego III fazy – INAVO120.

Poniżej (Tabela 6) przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 6. Zestawienie wybranych wyników skuteczności inawolisybu w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem na podstawie badania rejestracyjnego INAVO120 – rak piersi HR+/HER2-/mutacja genu PIK3CA

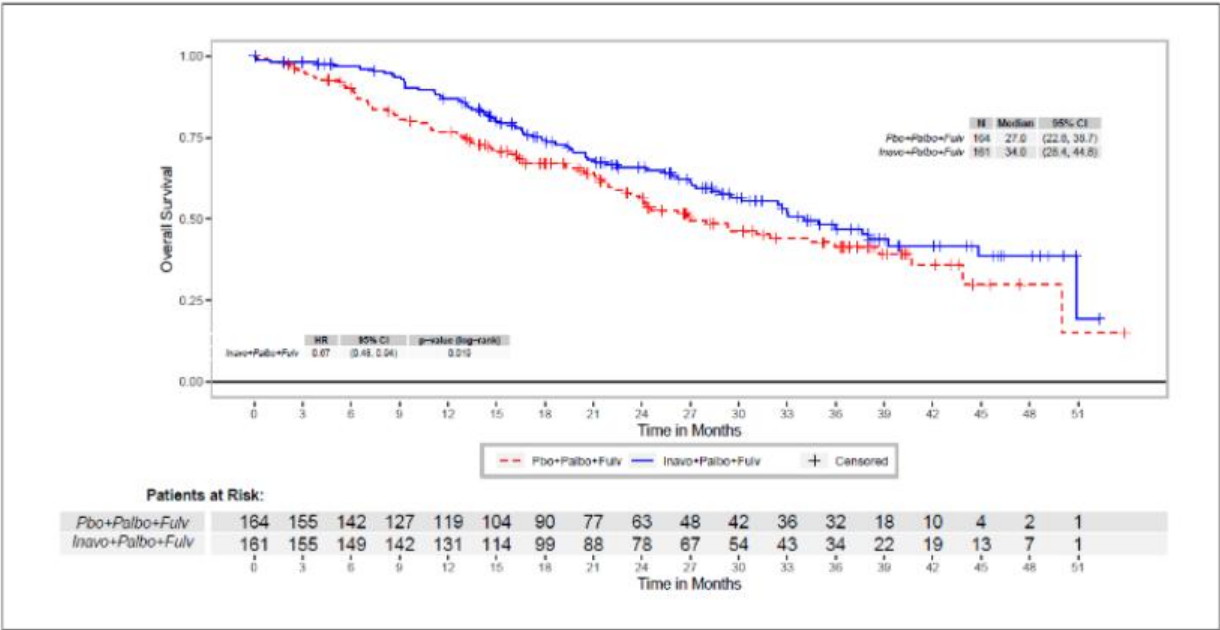
Parametr	Inavo + Palbo + Fulv (N=161)	Pbo + Palbo + Fulv (N=164)	Inavo + Palbo + Fulv vs Pbo +Palbo + Fulv HR (95%CI); p
Przeżycie całkowite (OS*)^			
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	34,0 (28,4; 44,8)	27,0 (22,8; 38,7)	0,67 (0,48; 0,94); p=0,0190
Przeżycie wolne od progresji (PFS**)			
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	15,0 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)	0,43 (0,32; 0,59); p<0,0001
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR*)			
ORR [%] (95% CI)	62,7 (54,8; 70,2)	28,0 (21,3; 35,6)	p<0,0001
Czas trwania odpowiedzi (DOR*)			
Mediana DOR [miesiące] (95% CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)	0,60 (0,37; 0,97)
Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR*)			
CBR [%] (95% CI)	81,4 (74,5; 87,1)	51,8 (43,9; 59,7)	p<0,0001

*CCOD: 15 listopada 2024 r.

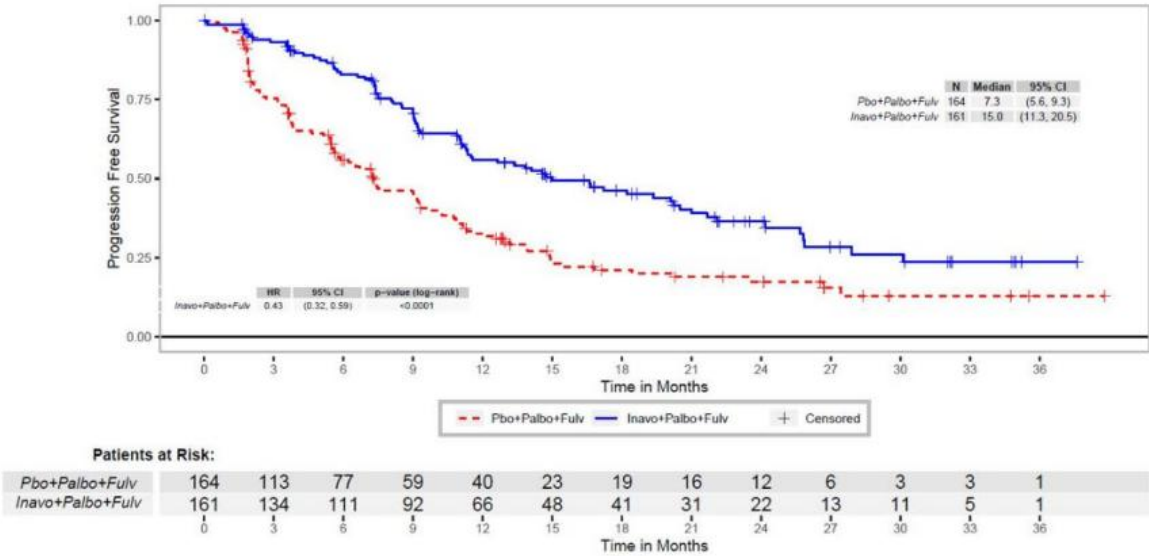
**CCOD: 29 września 2023 r.

^za wstępnie ustaloną granicę istotności statystycznej przyjęto wartość p<0,0469

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Itovebi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 83–85.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (FAS, CCOD 15.11.2024 r.)



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS na podstawie oceny badacza (FAS, CCOD 29.09.2023 r.)

Jakość życia

Analizy PRO opierają się na populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania INAVO120 (N=325). Wskaźniki wypełniania kwestionariuszy były porównywalne między grupami badawczymi dla wszystkich kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, BPI-DF) we wszystkich punktach czasowych. Dla daty odcięcia danych klinicznych 15.11 2024 r. nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach zgłaszanych przez pacjentów między grupami badawczymi.

Komentarz analityków

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów. Dane dotyczące terapii alpelisybem (Alpe) uzyskano z raportu EPAR Piqray⁹ oraz bazy ClinicalTrals¹⁰, natomiast terapii kapiwasertybem (Capi) z EPAR Truqap¹¹.

Tabela 7. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia inawolisybem, alpelisybem i kapiwasertybem

Okres obserwacji (mediana)	Badanie		
	INAVO120	SOLAR-1	CAPItello-291
	OS, ORR, CBR: 34,2 mies. PFS: 21,3 mies.	OS, PFS: 55,7 mies. ORR, CBR: 56,4 mies.	14 mies.
Parametr	Inavo + Palbo + Fulv (N=161)	Alpe + Fulv (N=169)	Capi + Fulv (N=155)*
Przeżycie całkowite (OS)			
mediana OS [miesiące], (95% CI)	34,0 (28,4; 44,8)	39,3 (34,1; 44,85)	bd
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Mediana PFS [miesiące], (95% CI)	15,0 (11,3; 20,5)	10,97 (7,49; 14,52)	7,3 (5,5; 9,0)
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)			
ORR [%], (95% CI)	62,7 (54,8; 70,2)	26,6 (20,1; 34)	28,8

⁹ EPAR Piqray https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.12.2025].

¹⁰ Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment. (SOLAR-1; NCT02437318) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02437318?id=NCT02437318&rank=1&tab=results> [dostęp: 31.12.2025].

¹¹ EPAR Truqap https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.01.2026].

	Badanie		
	INAVO120	SOLAR-1	CAPItello-291
Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR)			
CBR [%], (95% CI)	81,4 (74,5; 87,1)	61,5 (53,8; 68,9)	bd

bd – brak danych

*podgrupa pacjentów ze zmianami w genach PIK3CA/AKT1/PTEN

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przedstawione powyżej dane mogą sugerować korzystniejsze wyniki dla ocenianej technologii względem alpelisybu oraz kapiwasertybu. Należy jednak zwrócić uwagę na niepewności wnioskowania związane z ograniczeniami powyższego zestawienia wyników, takimi jak różny czas obserwacji oraz różne kryteria włączenia do badań.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Poniżej (Tabela 8) przedstawiono i omówiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania technologii Itovebi na podstawie wyników badania INAVO120. Populacja do analizy bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAS) obejmuje 160 pacjentów z ramienia Inavo + Palb + Fulv oraz 2 pacjentów, którzy otrzymali Inavo będąc w grupie kontrolnej.

Tabela 8. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa inawolisynu w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi na podstawie badania rejestracyjnego INAVO120 (CCOD: 29.09.2023)

Parametr	Inavo + Palb + Fulv N=162	Pbo + Palb + Fulv N=162
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (AEs)	98,8%	100%
AEs stopnia 3.–4.	88,3%	82,1%
AEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	6,8%	0,6%
Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs)	24,1%	10,5%
AE prowadzące do zgonu	3,7%	1,2%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs):		
Wszystkie terapie	97,5%	94,4%
Zdarzenia niepożądane o największej różnicy % między grupami		
Hiperglikemia	53,7%	7,4%
Biegunka	48,1%	16,0%
Zapalenie jamy ustnej	32,7%	16,7%
Spadek masy ciała	17,3%	0,6%
Zmniejszony apetyt	23,5%	8,6%

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Events*); SAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Itovebi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 97–104.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹², na dzień 29.12.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Itovebi.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 29.12.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Itovebi. Zidentyfikowano 173 przypadki działań niepożądanych, z czego 82 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 7 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (81);

¹² <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 29.12.2025].

¹³ <https://fis.fda.gov/1ense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 29.12.2025].

- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (56);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (47);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (43).

W bazie EudraVigilance¹⁴ do dnia 29.12.2025 r. odnotowano 54 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem inawolisynu i dotyczyły one najczęściej:

- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (36);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (21);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (18).

W bazie VigiAccess¹⁵ prowadzonej przez WHO, do dnia 29.12.2025 r. odnotowano 227 przypadków działań niepożądanych leku Itovebi. Najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (92);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (72);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (62);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (51).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Przeżycie całkowite (OS) jest drugorzędowym punktem końcowym.
- Do badania włączono niewielką liczbę pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory CDK4/6 (n=3), w związku z czym możliwość wnioskowania dotyczącego skuteczności terapii w tej populacji jest ograniczona.
- Obserwowana pewna heterogeniczność pomiędzy ramionami w zakresie odsetka pacjentów <65 r.ż. (Inavo: 84,5% vs Pbo 79,3%) oraz odsetka chorych przed menopauzą (odpowiednio 40,4% vs 36%).
- Szczegółowa analiza współczynnika ryzyka przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach wskazuje, że korzyści kliniczne badanej interwencji dla populacji powyżej 65 r.ż. nie wykazują jednoznacznej przewagi statystycznej. Należy zaznaczyć, że liczba zdarzeń w tej analizie była ograniczona (13 z 25 pacjentów w ramieniu interwencji vs 14 z 34 pacjentów w ramieniu placebo). Ponadto liczebność subpopulacji pacjentów w wieku >65 r.ż. była niewielka, co ogranicza możliwość wnioskowania.
- U około 28% pacjentów w badaniu wystąpiło co najmniej jedno poważne odstępstwo od protokołu (26,1% pacjentów w grupie otrzymującej Inavo + Palbo + Fulv w porównaniu z 30,5% w grupie otrzymującej Pbo + Palbo + Fulv). Poważne odstępstwa od protokołu zgłoszono w czterech kategoriach: proceduralnej, lekowej, kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia.
- Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia ogólnoustrojowego, w połączeniu z selektywnym doбором populacji badania pod względem chorób współistniejących, ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników bezpieczeństwa do warunków praktyki klinicznej.
- Znaczny udział w badaniu stanowią grupy o pochodzeniu etnicznym słabo reprezentowanym w warunkach polskich (ok. 40% próby stanowili Azjaci).

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Główne dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Itovebi pochodzą z randomizowanego badania rejestracyjnego INAVO120 (fazy III), w którym porównywano terapię inawolisynem w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestranem do placebo w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestranem.

Dla daty odcięcia danych 15.11.2024 r. mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów leczonych inawolisynem wyniosła 34 miesiące, a w grupie placebo 27 miesięcy. Różnica ta została uznana za istotną statystycznie (HR=0,67; 95%CI: 0,48; 0,94; p=0,0190).

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 29.12.2025].

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 29.12.2025].

W analizie przeżycia wolnego od progresji, dla daty odcięcia danych klinicznych 29.09.2023 r., wykazano statystycznie (i klinicznie) istotną różnicę PFS w ramieniu inawolisynu w porównaniu z ramieniem placebo (HR=0,43; 95%CI: 0,32; 0,59; $p<0,0001$). Mediana PFS w ramieniu Inavo wyniosła 15 miesięcy vs 7,3 miesiąca w ramieniu placebo.

W zakresie oceny jakości życia dla daty odcięcia danych klinicznych 15.11 2024 r. nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach zgłaszanych przez pacjentów między ramionami badania.

Analiza wyników wykazała, że wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) był wyższy w ramieniu inawolisynu (62,7%) w porównaniu do ramienia placebo (28%) ($p<0,0001$).

Mediana czasu trwania odpowiedzi w ramieniu inawolisynu wyniosła 19,2 miesiąca w porównaniu do 11,1 miesiąca w ramieniu placebo, a różnica wyników jest istotna statystycznie (HR=0,6; 95%CI: 0,37; 0,97).

Wskaźnik korzyści klinicznych dla ramienia inawolisynu wyniósł 81,4% w porównaniu do 51,8% w ramieniu placebo ($p<0,0001$).

Podsumowanie bezpieczeństwa

W populacji poddanej analizie bezpieczeństwa mediana czasu leczenia była dłuższa w ramieniu Inavo + Palbo + Fulv w porównaniu z ramieniem Pbo + Palbo + Fulv (odpowiednio 9,2 miesiąca vs 5,6 miesiąca).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) była podobna w obu badanych grupach, wynosząc 98,8% w grupie inawolisynu i 100% w grupie placebo.

Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była wyższa w grupie inawolisynu (odpowiednio 24,1% i 6,8%) w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 10,5% i 0,6%).

Profil bezpieczeństwa inawolisynu jako leku uzupełniającego palbocyklib i fulwestrant charakteryzuje się głównie hiperglikemią i zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty i biegunka.

Szczególnie należy podkreślić różnicę między grupami w zakresie występowania hiperglikemii – odpowiednio 53,7% w grupie interwencji vs 7,4% w grupie komparatora. Należy również zauważyć, iż brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia ogólnoustrojowego – pacjenci ci byli wykluczani z badania.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w grupie leczonej inawolisynem (6 pacjentów; 3,7%) to ostry zespół wieńcowy, zakażenie COVID-19, krwotok śródmózgowy, udar mózgu oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. Żaden ze zgonów nie został opisany przez badacza jako związany z którymkolwiek z leków stosowanych w ramach interwencji. W grupie placebo zgłoszono dwa przypadki zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (1,2%).

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Itovebi: „Zalecana dawka produktu leczniczego Itovebi wynosi 9 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Itovebi należy podawać w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem. Zalecana dawka palbocyklibu wynosi 125 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowi pełny cykl trwający 28 dni. Zalecana dawka fulwestrantu wynosi 500 mg, podawana domięśniowo w dniach 1., 15. i 29., a następnie raz w miesiącu.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Itovebi, nie uwzględniono kosztów dodatkowych. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 19.12.2025 r., dane o cenie leku Itovebi były dostępne [redacted].
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 30.12.2025 r. wynoszącego 4,2274 zł za 1 EUR (Tabela nr 249/A/NBP/2025).
- Koszt jednostkowy palbocyklibu i fulwestrantu do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01.01.2026 r.¹⁶
- Oszacowanie obejmuje roczny koszt terapii ocenianą technologią oraz roczny koszt komparatora (palbocyklib + fulwestrant) na podstawie badania INAVO120. Dodatkowo określono koszt leczenia skojarzonego inawolisyb + palbocyklib + fulwestrant w okresie odpowiadającym oczekiwanemu PFS, zgodnie z wynikami badania INAVO120.

Tabela 9. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
inawolisyb		
Średni kurs NBP za 1 EUR [zł]	4,2274	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	9	ChPL Itovebi
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Itovebi
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPL Itovebi
Cena za mg [zł]	[redacted]	Baza EURIPID
palbocyklib		
Dawka zalecana na podanie [mg]	125	ChPL Itovebi
Liczba podań w cyklu	21	ChPL Itovebi
Czas trwania cyklu [dni]	28	ChPL Itovebi
Cena za mg [zł]	3,66	Obwieszczenie MZ
fulwestrant		
Dawka zalecana na podanie [mg]	500	ChPL Itovebi
Liczba podań w cyklu 1.	3	ChPL Itovebi

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.12.2025].

Założenie	Wartość	Źródło
Liczba podań w kolejnych cyklach	1	ChPL Itovebi
Czas trwania cyklu [dni]	30	ChPL Itovebi
Cena za mg [zł]	0,99	Obwieszczenie MZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 10. Oszacowanie rocznych kosztów terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji i komparatora

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [zł]	Koszt całej terapii [zł]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
Interwencja: inawolisyb + palbocyklib + fulwestrant						
inawolisyb	9	1	365	3 285		
palbocyklib	125	21	13	34 125	3,66	124 898
fulwestrant (1 cykl)	500	3	1	1 500	0,99	1 485
fulwestrant (kolejne cykle)	500	1	11	5 500	0,99	5 445
RAZEM:						
Komparator: palbocyklib + fulwestrant						
palbocyklib	125	21	13	34 125	3,66	124 898
fulwestrant (1 cykl)	500	3	1	1 500	0,99	1 485
fulwestrant (kolejne cykle)	500	1	11	5 500	0,99	5 445
RAZEM:						131 828

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 11. Oszacowanie kosztów terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji w czasie PFS (15,0 miesiąca)

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [zł]	Koszt całej terapii [zł]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
Interwencja: inawolisyb + palbocyklib + fulwestrant						
inawolisyb	9	1	450	4 050		
palbocyklib	125	21	16	42 000	3,66	153 720
fulwestrant (1 cykl)	500	3	1	1 500	0,99	1 485
fulwestrant (kolejne cykle)	500	1	14	7 000	0,99	6 930
RAZEM:						

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 12. Analiza wrażliwości dla interwencji (inawolisyb + palbocyklib + fulwestrant)

Wariant	Koszt terapii roczny [zł]	Koszt terapii w oszacowanym czasie PFS=15,0 miesiąca [zł]
Minimalny (-20% ceny Itovebi)		
Średni		
Maksymalny (+20% ceny Itovebi)		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Zdecydowano dodatkowo o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi, aktualnie dostępnymi w Polsce dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Oszacowano roczny koszt terapii wybranymi komparatorami i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla wybranych komparatorów:

- Dawkowanie alpelisybu przyjęto zgodnie z ChPL Piqray¹⁷: „Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1., 15. i 29. dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności.”
- Dawkowanie dla kapiwasertybu przyjęto zgodnie z ChPL Truqap¹⁸: „Zalecana dawka produktu leczniczego Truqap wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę przyjmowane w odstępach około 12 godzin (całkowita dawka dobową to 800 mg) przez 4 dni, po których następują 3 dni bez leczenia. Produkt leczniczy Truqap należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane w 1., 15. i 29. dniu, a następnie raz na miesiąc. Leczenie kapiwasertybem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.”
- Koszt jednostkowy dla alpelisybu, kapiwasertybu oraz fulwestrantu do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01.01.2026 r.¹⁹

Tabela 13. Dane wejściowe – wybrane komparatory

Założenie	Wartość	Źródło
alpelisyb		
Dawka zalecana na podanie [mg]	300	ChPL Piqray
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Piqray
Czas trwania cyklu [dni]	1	ChPL Piqray
Cena za mg [zł]	1,70	Obwieszczenie MZ
kapiwasertyb		
Dawka zalecana na podanie [mg]	400	ChPL Truqap
Liczba podań w cyklu	8	ChPL Truqap
Czas trwania cyklu [dni]	7	ChPL Truqap
Cena za mg [zł]	2,18	Obwieszczenie MZ
fulwestrant		
Dawka zalecana na podanie [mg]	500	ChPL Piqray / ChPL Truqap
Liczba podań w cyklu 1.	3	ChPL Piqray / ChPL Truqap
Liczba podań w kolejnych cyklach	1	ChPL Piqray / ChPL Truqap
Czas trwania cyklu [dni]	30	ChPL Piqray / ChPL Truqap
Cena za mg [zł]	0,99	Obwieszczenie MZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁷ ChPL Piqray https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.12.2025].

¹⁸ ChPL Truqap https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/truqap-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.01.2026].

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.12.2025].

Tabela 14. Oszacowanie rocznych kosztów wybranych komparatorów

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [zł]	Koszt całej terapii [zł]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
Wybrany komparator: alpelisyb + fulwestrant						
alpelisyb	300	1	365	109 500	1,70	186 150
fulwestrant (1 cykl)	500	3	1	1 500	0,99	1 485
fulwestrant (kolejne cykle)	500	1	11	5 500	0,99	5 445
RAZEM:						193 080
Wybrany komparator: kapiwasertyb + fulwestrant						
kapiwasertyb	400	8	52	166 400	2,18	362 752
fulwestrant (1 cykl)	500	3	1	1 500	0,99	1 485
fulwestrant (kolejne cykle)	500	1	11	5 500	0,99	5 445
RAZEM						369 682

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 15. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem

Wariant	Lek [zł]	Komparator [zł]	Różnica [zł]
Minimalny (-20% ceny Itovebi)	██████	193 080	██████
Średni	██████	193 080	██████
Maksymalny (+20% ceny Itovebi)	██████	193 080	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Oszacowanie różnicy rocznych kosztów interwencji i kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem

Wariant	Lek [zł]	Komparator [zł]	Różnica [zł]
Minimalny (-20% ceny Itovebi)	██████	369 682	██████
Średni	██████	369 682	██████
Maksymalny (+20% ceny Itovebi)	██████	369 682	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt ocenianej interwencji jest ██████ w porównaniu z terapią alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem o około ██████. W porównaniu z terapią skojarzoną kapiwasertyb + fulwestrant różnica rocznych kosztów wyniosła około ██████.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 17. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	110	min	90	120	min	100
		max	120		max	140
Koszt terapii skojarzonej Inavo + Palbo + Fulv	██████	min	██████	824 207	min	██████
		max	██████		max	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego [zł]

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	██████	██████
podstawowy	██████	██████
maksymalny	██████	██████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Itovebi we wskazaniu: w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 30.12.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Itovebi, inawolisib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono dwie analizy: z Niemiec (IQWiG 2025) oraz Kanady (CDA 2025).

Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG, 2025 Niemcy Link	Populacja: dorośli z mutacją PIK3CA, ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których dochodzi do nawrotu w trakcie hormonalnego leczenia adjuwantowego lub w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu. Typ analizy: analiza kosztów terapii. Horyzont czasowy: 12 miesięcy. Źródła danych: • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung</i>, GKV). • Dane z badań klinicznych. • Dane z niemieckiej bazy leków – <i>Lauer-Taxe</i>.	Komparatory oceniane w analizie: • palbocyklib + fulwestrant Uwagi: Wyniki przedstawiono jedynie dla komparatora z badania rejestracyjnego. W analizie IQWiG brak jest innych komparatorów zgodnych z warunkami polskimi.	Koszt roczny terapii na pacjenta: • Inavo + Palb + Fulv: 217 657,41 € • Palb + Fulv: 34 164,42 € Szacowna liczba pacjentów: 866–3589 Komentarze do analizy: • Szacowanie populacji obarczone jest znaczną niepewnością. • Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leków – nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
Canada's Drug Agency CDA 2025 Kanada Link	Populacja: dorośli pacjenci z mutacją PIK3CA, HR+; HER2-z opornym na leczenie hormonalne miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, po nawrocie choroby w trakcie leczenia adjuwantowego lub po jego zakończeniu. Typ analizy: analiza kosztów użyteczności. Perspektywa: kanadyjski płatnik usług zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Horyzont czasowy: 3 lata. Źródła danych: • Badanie INAVO120 porównujące Inavo + Palb + Fulv vs Palb + Fulv Próg „gotowości to zapłaty”: 50 000 CAD/QALY.	Komparatory oceniane w analizie: • palbocyklib + fulwestrant.	Wyniki: • ICER: 683 203 CAD/QALY. • Koszt inkrementalny: 394 507 CAD. • Inkrementalne QALY: 0,58. Komentarze do analizy: • Zyski w QALY dla pacjentów otrzymujących Inavo + Palb + Fulv są wysoce niepewne i mogą być zawyżone. W związku z tym mogą być wymagane dodatkowe obniżki cen.

CAD – dolar kanadyjski

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W niemieckiej analizie wykonanej przez IQWiG przedstawiono porównanie rocznych kosztów leczenia inawolisybem w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem oraz lokalnych komparatorów, m.in. terapii palbocyklibem z fulwestrantem. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia technologią Itovebi w ocenianym wskazaniu był wyższy od kosztu leczenia komparatorami i wyniósł odpowiednio 217 657,41 € (ok. 920 tys. zł) vs 34 164,42 € (ok. 140 tys. zł).

Według analizy ekonomicznej zawartej w raporcie Kanadyjskiej Agencji ds. Leków, koszt inkrementalny terapii inawolisybem w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem względem terapii palbocyklibem i fulwestrantem wynosi 394 507 CAD (ok. 1,0 mln zł), przy inkrementalnym QALY=0,58, co daje ICER o wartości 683 203 CAD/QALY (ok. 1,8 mln zł), przewyższając tym samym próg gotowości do płacenia (ang. *willingness-to-pay threshold*).

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii ani komparatorów.
- Przyjęto, że miesiąc to 30 dni.
- W oszacowanych kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku Itovebi, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.

- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku. Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany, roczny koszt leczenia technologią Itovebi w skojarzeniu w palbocyklibem i fulwestrantem wyniósł ok. █████ zł, przy czym koszt samego inawolisynu stanowi ok. █████ zł.

Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie rocznych kosztów wybranych opcji terapeutycznych, aktualnie dostępnych w Polsce dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu, tj. terapii skojarzonej alpelisybu z fulwestrantem oraz kapiwasertybu z fulwestrantem. Roczny koszt ocenianej interwencji jest █████ w porównaniu do terapii alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem o około █████ zł. W porównaniu z terapią skojarzoną kapiwasertyb + fulwestrant różnica rocznych kosztów wyniosła około █████.

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji ocenianej technologii prognozowany wpływ na budżet Funduszu Medycznego wyniesie ok. █████ zł w I. i █████ zł w II. roku. Należy podkreślić, że brakuje danych na temat odsetka pacjentów, którzy ostatecznie skorzystają z leczenia inawolisynem, co wiąże się z niepewnością przeprowadzonych prognoz budżetowych. Analizy nie uwzględniały również ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS), które mogłyby wpłynąć na rzeczywiste koszty po stronie płatnika.

W ramach przeglądu opublikowanych analiz HTA odnaleziono dokumenty, w których porównywano terapię inawolisynem do innych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, w tym stosowanego w Polsce skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem. Wyniki analizy kanadyjskiej wykazały, że terapia inawolisynem nie jest efektywna kosztowo, przekraczając próg gotowości do płacenia.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Itovebi we wskazaniu: w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego, 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 – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Itovebi i inawolisib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym jedną rekomendację pozytywną oraz trzy informacje o trwającej ocenie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Itovebi

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Leczenie nawracającego zaawansowanego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym i mutacją PIK3CA, po uzupełniającym, adjuwantowym leczeniu endokrynologicznym w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem.	W trakcie	Decyzja spodziewana w czerwcu 2026 r.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irlandia 2025 Link	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi z mutacją PIK3CA, dodatnim pod względem receptora estrogenowego (ER), ujemnym pod względem HER2, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, po nawrocie choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia endokrynologicznego.	W trakcie	Oczekiwanie na pełną dokumentację HTA od wnioskodawcy.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	Rak piersi, z mutacją PIK3CA, ER+, HER2-, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, nawrót < 12 miesięcy po uzupełniającej terapii endokrynologicznej, w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem.	W trakcie	Decyzja spodziewana w połowie lutego 2026 r.
Canada's Drug Agency (CDA) Kanada 2025 Link	W skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem, w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie endokrynologiczne, z mutacją genu PIK3CA, z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) i ujemnym receptorem naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, po nawrocie choroby w trakcie lub po zakończeniu uzupełniającego leczenia endokrynologicznego.	Pozytywna warunkowa	Terapia Itovebi w połączeniu z PAL i FUL powinna być finansowana wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z dodatnią ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), HER2-ujemnym, w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym oraz u których stwierdzono obecność mutacji w genie PIK3CA. <u>Uzasadnienie decyzji:</u>

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			- Dowody z badania klinicznego (INAVO120) wykazały, że Itovebi w połączeniu z PAL i FUL opóźnia postęp raka i prawdopodobnie wydłuża życie pacjentów w porównaniu z samym PAL + FUL. - Itovebi nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej. Konieczna jest obniżka ceny. - Aby Itovebi był kosztowo-efektywny należałoby obniżyć jego cenę o >90%.

PAL – pablocyklib

FUL – fulwestrant

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W warunkowej pozytywnej rekomendacji kanadyjskiej zwraca się głównie uwagę na skuteczność schematu potrójnego (inawolisyb + pablocyklib + fulwestrant) względem schematu podwójnego (pablocyklib + fulwestrant) oraz na wysoką cenę katalogową Itovebi – aby lek był kosztowo-efektywny konieczna jest obniżka jego ceny o co najmniej 90%.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Jhaveri 2025** Jhaveri KL, Im SA, Saura C, et al. *Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med. 2025 Jul 10;393(2):151-161. doi: 10.1056/NEJMoa2501796. Epub 2025 May 31. PMID: 40454641. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2501796> [dostęp: 22.12.2025].
- NCT02437318** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02437318?id=NCT02437318&rank=1&tab=results> [dostęp: 31.12.2025].
- NCT04191499** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499?id=NCT04191499&rank=1> [dostęp: 22.12.2025]
- Turner 2024** Turner NC, Im SA, Saura C, et al. *Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med. 2024 Oct 31;391(17):1584-1596. doi: 10.1056/NEJMoa2404625. PMID: 39476340. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404625> [dostęp: 22.12.2025].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2021 / 2024** American Society of Clinical Oncology, 2021 / 2024, <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01392> / <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.24.00248> [dostęp: 9.02.2026].
- CDA 2025** Canada's Drug Agency, 2025, <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0382-Recommendation.pdf> [dostęp: 19.12.2025].
- G-BA 2025** Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1253/> [dostęp: 19.12.2025].
- IQWiG 2025** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025 https://www.iqwig.de/download/a25-104_inavolisib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf [dostęp: 30.12.2025].
- NCCN 2026** National Comprehensive Cancer Network, 2026, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [dostęp: 09.02.2026].
- NCPE 2025** National Centre for Pharmacoeconomics, 2025, <https://www.ncpe.ie/inavolisib-itovebi-hta-id-25056/> [dostęp: 19.12.2025].
- NICE 2025** National Institute for Health and Care Excellence, 2025, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11519> [dostęp: 19.12.2025].
- PTOK 2020** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2020, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf [dostęp: 9.02.2026].

Pozostałe publikacje

- APD Piqray** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AW/130_AW_OT_4231.44.2021_Piqray_APD.pdf [dostęp: 07.01.2026].
- ChPL Itovebi** ChPL Itovebi, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.12.2025].
- ChPL Piqray** ChPL Piqray https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.12.2025].
- ChPL Truqap** ChPL Truqap https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/truqap-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.01.2026].
- EPAR Itovebi** European Public Assessment Report Itovebi, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.12.2025].
- EPAR Piqray** European Public Assessment Report Piqray, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.12.2025].
- EPAR Truqap** EPAR Truqap https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.01.2026].
- KRN** <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 17.12.2025].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 19.12.2025].
- SEER Cancer** <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> [dostęp: 05.01.2026].
- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> [dostęp: 05.01.2026].
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 29.12.2025].
- FDA FAERS** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-575658263b4/state/analysis> [dostęp: 29.12.2025].
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 29.12.2025].
- VigiAccess** WHO VigiAccess, <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 29.12.2025].
- Zarządzenie NFZ** Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne –

świadczenia wysokospecjalistyczne, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43718/Zarzadzenie-101_2025_DSOZ
[dostęp: 02.01.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: miejscowo zaawansowany/rozsiany, ER+, HER2- rak piersi z mutacją PIK3CA, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 Polska Link	Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III (miejscowo zaawansowany rak piersi) - Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i radioterapię (I, A). - W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A). Leczenie chorych w stopniu IV (rozsiany rak piersi) - U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięsaszowych (tzw. <i>visceral crisis</i>) (III, B). - Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B). - U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+ przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B). - U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). - U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA (inhibitorem aromatazy) lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib z fulwestrantem (I, B). - 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). 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. 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.
ASCO 2021 / 2024 USA Link / Link	<u>Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer</u> <i>The choice of second-line hormonal therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous ET (endocrine treatment).</i> <i>Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC (metastatic breast cancer) progressing on prior treatment with nonsteroidal AIs (aromatase inhibitors), either before or after treatment with fulvestrant, as PFS but not OS is improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who relapse more than 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naive to hormonal therapy.</i> <i>Treatment recommendations should be offered based on the type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormone agent may be used again if recurrence occurs >12 months from last treatment.</i> <i>The use of combined ET and chemotherapy is not recommended.</i> <i>Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor (Type: evidence-based, benefits outweigh harms, Evidence quality: high, Strength of recommendation: moderate).</i> <i>To guide the decision to use alpelisib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients, and in male patients, with HR-positive MBC, clinicians should use next-generation sequencing in tumor tissue or cell-free DNA in plasma to detect PIK3CA mutations. If no mutation is found in cell-free DNA, testing in tumor tissue, if available, should be used as this will detect a small number of additional patients with PIK3CA mutations (Type: evidence-based, benefits outweigh harms, Evidence quality: high, Strength of recommendation: moderate).</i> <i>Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior</i>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors (Type: evidence-based, benefits outweigh harms, Evidence quality: high, Strength of recommendation: strong) <u>Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer—Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update</u> • Second and third-line therapies reflect targeted options based on tumor genomics. Combining ET with the AKT pathway inhibitor capivasertib is appropriate for tumors harboring PIK3CA or AKT1 mutations or PTEN inactivation while ET combined with the PI3 kinase inhibitor alpelisib is an option for tumors harboring PIK3CA mutations, but not AKT1 mutations. Other options include ET with mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus irrespective of tumor genomics. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong). • There are no comparative efficacy data for choosing a PIK3CA targeted option for those who are potential candidates for capivasertib or alpelisib treatment. For such patients, the Panel recommends selecting the targeted agent based on perceived risk-benefit considerations such as hyperglycemia, diarrhea, or treatment discontinuation for AEs (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak). <u>Strength of Recommendation:</u> Strong – There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation. Moderate – There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation. Weak – There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
NCCN 2026 USA Link	SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression <u>First-Line Therapy:</u> • For HER2-negative tumors with PIK3CA activating mutations: ○ Fulvestrant + Inavolisib + Palbociclib (category 2A) <u>First-Line Therapy - If disease progression on adjuvant endocrine therapy or relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion consider:</u> • Fulvestrant + ribociclib (category 1); • Fulvestrant + abemaciclib (category 1); • Fulvestrant + palbociclib; <u>Second- and/or Subsequent-Line Therapy</u> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1); • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen); <u>Targeted therapy</u> ○ <u>HR-positive/HER2-negative PIK3CA activating mutation</u> Inavolisib palbociclib + fulvestrant (Category 1: Preferred. Consider for disease progression on adjuvant endocrine therapy or with early disease relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion). ○ <u>HR-positive/HER2-negative PIK3CA activating mutation</u> Alpelisib + fulvestrant (Category 1: Preferred). ○ <u>HR-positive/HER2-negative PIK3CA/AKT1/PTEN activating mutation</u> Capivasertib + fulvestrant (Category 1: Preferred. In adult patients with PIK3CA/AKT1/PTEN activating mutations after disease progression or recurrence after prior line of endocrine therapy + CDK4/6 inhibitor). <u>Useful in Certain Circumstances:</u> Megestrol acetate, Estradiol, Abemaciclib, Imlunestrant + Abemaciclib, Targeted therapy. NCCN Categories of Evidence and Consensus: Category 1 – Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 2A – Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 2B – Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but ≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 3 – Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł zawartych w tabeli.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Itovebi w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (19.12.2025 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 934 087
#2	Itovebi OR inavolisib	35
#3	breast cancer OR breast carcinoma OR BC OR mBC OR breast tumour* OR breast tumor* OR breast neoplasm*	4 429
#4	#1 AND #2 AND #3	26

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Itovebi w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (19.12.2025 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	3 202 430
#2	Itovebi OR inavolisib	39
#3	"breast cancer" OR "breast carcinoma" OR "BC" OR "mBC" OR "breast tumour*" OR "breast tumor*" OR "breast neoplasm"	709 059
#4	#1 AND #2 AND #3	16

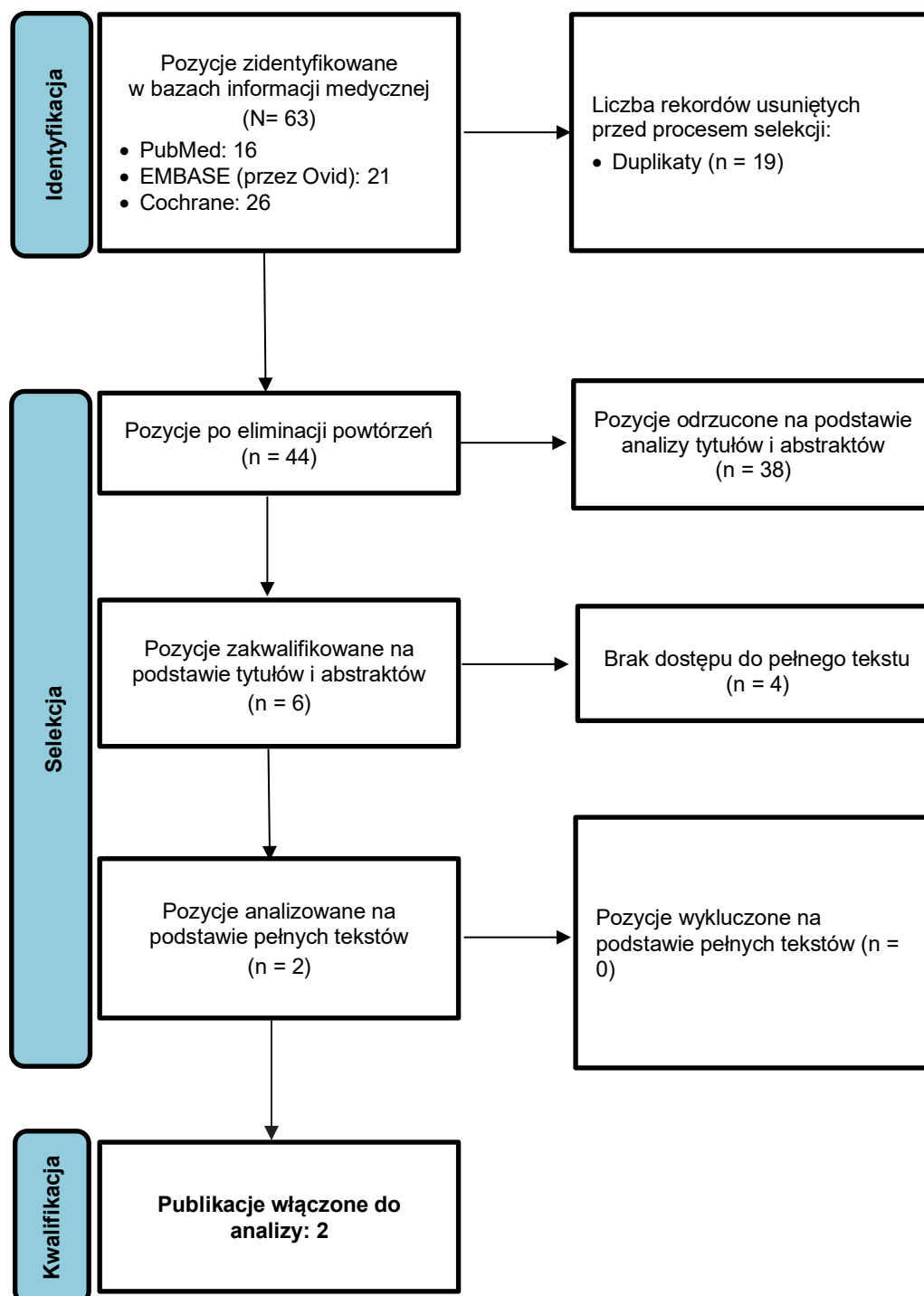
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Itovebi w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (19.12.2025)
#1	"random*".af.	2 457 160
#2	randomized controlled trial.af.	1 195 189
#3	controlled clinical trial.af.	441 473
#4	placebo.af.	95 454
#5	clinical trials.af.	573 862
#6	(Itovebi OR inavolisib).af.	188
#7	(breast cancer OR breast carcinoma OR BC OR mBC OR breast tumour OR breast tumor OR breast neoplasm).af.	1 065 000
#8	(HER2-negative OR HER2- OR human epidermal growth factor receptor 2-negative).af.	92 439
#9	(ER plus OR oestrogen receptor positive OR hormone receptor positive).af.	15 747
#10	(PIK3CA OR PIK3CA-mutated).af.	20 854
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 148 187
#12	#6 AND #7 AND #8 AND #9 AND #10 AND #11	21

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 25. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Itovebi

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak piersi, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, nie podlegający leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii z zamiarem wyleczenia.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany (...) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi (...).”
Rak piersi o potwierdzonym dodatnim statusie receptorów hormonalnych (ER+ lub PR+) oraz ujemnym statusie HER2 (HER2-)	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany (...) rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) (...).”
Potwierdzona mutacja PIK3CA poprzez centralne/ lokalne badanie krwi lub tkanki nowotworowej.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany (...) oraz mutacją PIK3CA (...).”
Progresja nowotworu w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej inhibitorem aromatazy lub tamoksyfenem.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany (...) w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego.”
Jeśli inhibitor CDK4/6 (CDK4/6i) był podawany w ramach terapii (neo-)adjuwantowej, progresja musiała nastąpić >12 miesięcy od zakończenia terapii (neo-)adjuwantowej z użyciem CDK4/6i.	4.1 Wskazania do stosowania „U pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK4/6 w ramach leczenia (neo)adjuwantowego musi nastąpić co najmniej 12-miesięczny odstęp między zakończeniem leczenia inhibitorem CDK4/6 a wykryciem nawrotu choroby”
Stężenie glukozy na czczo <126 mg/dl (<7,0 mmol/l) i HbA _{1c} <6,0% (<42 mmol/mol). W przypadku pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo >100 mg/dl (>5,5 mmol/l) w momencie rozpoczęcia badania zalecano zmianę stylu życia zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz konsultację z endokrynologiem lub diabetologiem.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (...).” „Należy rozważyć częstsze monitorowanie lub samodzielne monitorowanie stężenia glukozy na czczo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi* u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, w tym między innymi stanem przedcukrzycowym, cukrzycą, stężeniem HbA _{1c} ≥5,7% (...).”
Kobiety przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym oraz mężczyźni musieli być leczeni agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	4.1 Wskazania do stosowania „U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn hormonoterapię należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).”
Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1 (RECIST v1.1).	Brak odniesienia w ChPL.
Stan sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) wynoszący 0 lub 1.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Rak piersi metaplastyczny.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakakolwiek historia choroby opon mózgowo-rdzeniowych lub nowotworowego zapalenia opon mózgowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Jakiegolwiek wcześniejsze leczenie systemowe w przebiegu przerzutowego raka piersi.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie fulwestranem lub jakimkolwiek selektywnym degraderem receptora estrogenowego (ang. <i>oestrogen-receptor degrader</i> , SERD), z wyjątkiem uczestników, którzy otrzymali taki lek wyłącznie w ramach terapii neoadjuwantowej, o czasie trwania leczenia nieprzekraczającym 6 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie inhibitorami PI3K, AKT lub mTOR, lub jakimkolwiek środkiem działającym poprzez hamowanie szlaku PI3K-AKT-mTOR.	Brak odniesienia w ChPL.
Cukrzyca typu 2 wymagająca kontynuowanej terapii systemowej w chwili włączenia do badania, lub jakakolwiek historia cukrzycy typu 1.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badanie rejestracyjne	ChPL
	„Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Itovebi u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających ciągłego leczenia przeciwcukrzycowego”. „Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi oraz w trakcie leczenia w regularnych odstępach czasu u pacjentów należy oznaczać stężenie glukozy na czczo (FPG lub FBG) i HbA1C. Należy rozważyć rozpoczęcie monitorowania stężenia glukozy na czczo w domu w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, lub u których występuje hiperglikemia. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii można rozważyć premedykację metforminą. Wszystkich pacjentów należy poinstruować o konieczności zmiany stylu życia (np. modyfikacji diety, aktywności fizycznej)”. Brak odniesienia w ChPL.
Znane i nieleczone lub aktywne przerzuty do OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Pacjenci z historią leczonych przerzutów do OUN mogą być kwalifikowani.	Brak odniesienia w ChPL.
Objawowa, aktywna choroba płuc lub konieczność codziennego stosowania tlenu suplementarnego.	Brak odniesienia w ChPL.
Historia choroby zapalnej jelit lub aktywne zapalenie jelit.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza radioterapia obejmująca $\geq 25\%$ szpiku kostnego lub przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych lub szpiku kostnego.	Brak odniesienia w ChPL.
Przewlekła terapia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Częstsze oznaczanie stężenia glukozy na czczo jest wymagane u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy (...) lub innymi stanami, które mogą wymagać wzmożonego kontrolowania glikemii w celu zapobiegania pogorszeniu metabolizmu glukozy i potencjalnym powikłaniom, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej.”
Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku badawczego.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Produkt leczniczy Itovebi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących antykoncepcji.” „Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Itovebi i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Itovebi.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Itovebi, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499?term=NCT04191499&rank=1>, [dostęp: 17.12.2025] i ChPL Itovebi.

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Itovebi (data ostatniego wyszukiwania: 30.12.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	2 006 637
#2	inavolisib OR Itovebi	39
#3	#1 AND #2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

