**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

# Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu:

w ramach programu lekowego
B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Analiza Weryfikacyjna

Nr: OT.4231.44.2021

Data ukończenia: 19.11.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (Novartis Poland Sp. z o.o.).*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U.z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

# Wykaz wybranych skrótów

| | |
|---|---|
| **Agencja / AOTMiT** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| **ADRs** | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| **ABEM** | abemacyklib |
| **ALP** | alpelisyb |
| **ANS** | anastrozol |
| **AE** | analiza ekonomiczna |
| **AEs** | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| **AKL** | analiza kliniczna |
| **AR** | analiza racjonalizacyjna |
| **AWA** | analiza weryf kacyjna Agencji |
| **AWB** | analiza wpływu na budżet |
| **AWMSG** | All Wales Medicines Strategy Group |
| **CADTH** | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| **CD** | cena detaliczna |
| **CDK** | kinazy zależne od cyklin *(ang. c*yclin-dependent kinases) |
| **CHB** | cena hurtowa brutto |
| **ChPL** | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| **CI** | przedział ufności (confidence interval) |
| **CEA** | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| **CER** | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| **CMA** | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| **CTH** | chemioterapia |
| **CUA** | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| **CUR** | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| **CZN** | cena zbytu netto |
| **DDD** | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| **DGL** | Departament Gospodarki Lekami |
| **EMA** | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| **EXE** | eksemestan |
| **FDA** | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| **FLV** | fulwestrant |
| **G-BA** | Gemeinsame Bundesausschuss |
| **GUS** | Główny Urząd Statystyczny |
| **HAS** | Haute Autorité de Santé |
| **HER2** | receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2) |
| **HER2-** | brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynn ka wzrostu 2 |
| **HR+** | hormonowrażliwy rak piersi |
| **HTH** | hormonoterapia |

| | |
|---|---|
| **HR** | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| **HTA** | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| **IA/AI** | Inhibitor aromatazy |
| **ICER** | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| **ICUR** | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| **IQWiG** | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| **Komparator** | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| **KRN** | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| **Lek** | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| **LTR** | letrozol |
| **LY** | lata życia (life years) |
| **MD** | różnica średnich (mean difference) |
| **MZ** | Ministerstwo Zdrowia |
| **NCPE** | National Centre for Pharmacoeconomics |
| **nd** | nie dotyczy |
| **NFZ** | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| **NICE** | National Institute for Health and Care Excellence |
| **NNH** | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| **NNT** | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| **OR** | iloraz szans (odds ratio) |
| **OS** | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| **pCODR** | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| **PFS** | przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival) |
| **PHARMAC** | Pharmaceutical Management Agency |
| **PIK3CA** | podjednostka katalityczna kinazy 3-fosfatydyloinozytolu |
| **PKB** | produkt krajowy brutto |
| **PLC** | placebo |
| **PL** | program lekowy |
| **PO** | poziom odpłatności |
| **PPS** | przeżycie po progresji (ang. post-progression survival) |
| **PSUR** | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| **PTOK** | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| **QALY** | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| **Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| **Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych** | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| **RB** | korzyść względna (relative benefit) |

| | |
|---|---|
| **RBC** | rybocyklib |
| **RCT** | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| **RR** | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| | |
| **SD** | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| **SE** | błąd standardowy (standard error) |
| **SMC** | Scottish Medicines Consortium |
| **Technologia** | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| **TMX** | tamoksyfen |
| **UCZ** | urzędowa cena zbytu |
| **URPL** | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| **Ustawa o refundacji** | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.) |
| **Ustawa o świadczeniach** | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) |
| **WDŚ** | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| **WHO** | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| **WLF** | wysokość limitu finansowania |
| **Wnioskodawca** | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| **Wytyczne AOTMiT** | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

# Spis treści

**Wykaz wybranych skrótów ... 3**
**Spis treści ... 6**
**1. Informacje o wniosku ... 8**
**2. Przedmiot i historia zlecenia ... 9**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
**3. Problem decyzyjny ... 10**
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 14
3.2. Problem zdrowotny ... 15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 25
3.4.3. Opinie organizacji reprezentującej pacjentów ... 29
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 31
**4. Ocena analizy klinicznej ... 33**
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania SOLAR-1 ... 41
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania BYLieve ... 49
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania Turner ... 52

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania SOLAR-1 ... 53
4.2.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania BYLieve ... 54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 55
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 55
4.3. Komentarz Agencji ... 57
**5. Ocena analizy ekonomicznej ... 59**
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 59
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 59
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 59
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 62
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 62
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 63
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 63
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 65
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 66
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 66
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 67
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 67
5.4. Komentarz Agencji ... 67
**6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 69**
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 69
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 69
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 70
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 75
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 77
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 78
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 81
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 82
6.4. Komentarz Agencji ... 82
**7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 84**
**8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 85**
**9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 87**
**10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 89**
**11. Kluczowe informacje i wnioski ... 90**
**12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 92**
**13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... 93**
**14. Źródła ... 94**
**15. Załączniki ... 96**

# 1. Informacje o wniosku

| | |
|---|---|
| Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami | 16.09.2021 r.<br>PLR.4500.1463.2021.19.AJA<br>PLR.4500.1464.2021.19.AJA<br>PLR.4500.1465.2021.19.AJA |

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826;
  - Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN:07613421024840;
  - Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833;
- Wnioskowane wskazanie:
  - w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:
Novartis Poland Sp. z o.o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

# 2. Przedmiot i historia zlecenia

## 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.09.2021 r., znak PLR.4500.1463.2021.19.AJA, PLR.4500.1464.2021.19.AJA, PLR.4500.1465.2021.19.AJA (data wpływu do AOTMiT 16.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826;
- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN:07613421024840;
- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.10.2021 r., znak OT.4231.44.2021.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.10.2021 r. pismem z dnia 26.10.2021.

## 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0; Kraków, październik 2021.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.
- Analiza ekonomiczna dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.

# 3. Problem decyzyjny

## 3.1. Technologia wnioskowana

### 3.1.1. Informacje podstawowe

#### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

**Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN** | • Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826;<br>• Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN:07613421024840;<br>• Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833; |
| **Kod ATC** | L01XX65 |
| **Substancja czynna** | alpelisyb |
| **Wnioskowane wskazanie** | w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Maksymalna zalecana dawka dobowa produktu Piqray wynosi 300 mg. W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory podawania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Piqray należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze. 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. Może być konieczna modyf kacja dawki w celu poprawy tolerancji. |
| **Droga podania** | doustna |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang.phosphatidylinositol3kinase, PI3Kα) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. gain-of-function, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3Kα i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach in vitro i in vivo. W liniach komórkowych raka piersi alpelisyb hamował fosforylację substancji stanowiących cel PI3K na dalszych etapach szlaku, w tym AKT, i wykazywał aktywność w liniach komórkowych z mutacją PIK3CA. In vivo, alpelisyb hamował szlak sygnałowy PI3K/AKT i ograniczał wzrost zmiany nowotworowej w modelach heteroprzeszczepów, w tym także w modelach raka piersi. Wykazano, że zahamowanie PI3K przez alpelisyb powoduje zwiększenie transkrypcji receptora estrogenowego (ER) w komórkach raka piersi. Wykazano wzmocnienie działania przeciwnowotworowego alpelisybu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu zdziałaniem każdego z tych leków stosowanych indywidualnie w modelach heteroprzeszczepów wywodzących się z linii komórkowych ER-dodatniego raka piersi z mutacją PIK3CA. Szlak sygnałowy PI3K/AKT odpowiada za homeostazę glukozy, a hiperglikemia jest przewidywaną reakcją niepożądaną wynikającą z zahamowania aktywności PI3K związaną z właściwym molekularnym celem działania inhibitora (ang. on-target). |

Źródło: ChPL Piqray

#### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

| | |
|---|---|
| **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2020 r. |
| **Zarejestrowane wskazania do stosowania** | Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. |
| **Status leku sierocego** | nie |

| | |
|---|---|
| **Warunki dopuszczenia do obrotu** | Podlega dodatkowemu monitorowaniu (produkt leczniczy Piqray został oznaczony symbolem czarnego trójkąta). |

Źródło: ChPL Piqray

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W Agencji nie prowadzono dotychczas prac nad preparatami zawierającymi substancję czynną alpelisyb (produkt leczniczy Piqray) w ramach AWA, natomiast alpelisyb znalazł się na wykazie Agencji technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) na podstawie art. 40a ust. 2 i 3 ustawy o refundacji[1] (Dz. U. z 2021 r. poz. 523). W przypadku powyższej technologii wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości. Niemniej jednak lek nie znalazł się na ostatecznej liście publikowanej przez MZ[2].

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|---|
| **Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021z dnia 22 lutego 2021 r.** | Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: (…) Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA.<br>Uzasadnienie stanowiska:<br>Dokonując wyboru technologii zakwalifikowanych do oceny AOTMiT w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości przyjęła następujące kryteria:<br>1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce;<br>2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu;<br>3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczności bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu;<br>4. Istotność najważniejszego punktu końcowego;<br>5. Dystans innowacyjny -różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu -jako sumaryczny miern k innowacji wynikowej;<br>6. Jakość dowodów naukowych;<br>7. Innowacyjność procesowa technologii -czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania;<br>8. Koszty terapii;<br>9. Koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG);<br>10. Impakt budżetowy, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej.<br>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 1 stycznia do 26 listopada 2020 r. Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejący wraz ze wzrostem kosztów terapii. |

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

| | |
|---|---|
| **Proponowana cena zbytu netto** | • Piqray (alpelisyb), 28 tabletek w dawce 200 mg – [redacted]<br>• Piqray (alpelisyb), 28 tabletek w dawce 200 mg + 28 tabletek w dawce 50 mg – [redacted]<br>• Piqray (alpelisyb), 56 tabletek w dawce 150 mg – [redacted] |

[1] Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 015/2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_015.pdf

[2] https://www.gov.pl/web/zdrowie/fundusz-medyczny [data dostępu: 10.11.2021]

| | |
|---|---|
| **Kategoria dostępności refundacyjnej** | W ramach programu lekowego |
| **Poziom odpłatności** | Bezpłatnie |
| **Grupa limitowa** | Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Piqray |
| [redacted] | [redacted] |

## 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

**Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

| | |
|---|---|
| **Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym** | W ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)” |
| **Kryteria kwalifikacji do programu lekowego** | 1. **Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi** – odstąpiono od przedstawienia z uwagi na niezgodność ze wskazaniem rejestracyjnym alpelisybu (tj. (…) z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi (…)”).<br>2. **Kryteria kwalifikacji przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego** – odstąpiono od przedstawienia z uwagi na niezgodność ze wskazaniem rejestracyjnym alpelisybu (tj. (…) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym)”(…)”).<br>3. **Kryteria kwalifikacji przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi**:<br>1) Wiek powyżej 18 roku życia;<br>2) Potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.<br>a. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub<br>b. miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);<br>3) Udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%;<br>4) Udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ(ISH));<br>5) Udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku aleplisybu;<br>6) Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;<br>7) Stan:<br>a. pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):<br>• stan po obustronnym usunięciu jajn ków;<br>• brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn);<br>• brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH;<br>b. przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)<br>– kryterium kwalifikacji ty ko w przypadku zastosowania inh bitorów CDK4/ 6).<br>8) Kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):<br>c. stan po obustronnym usunięciu jajn ków;<br>d. brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn);<br>e. brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,<br>lub mężczyźni;<br>– kryterium kwalif kacji ty ko w przypadku zastosowania alpelisybu.<br>9) Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;<br>10) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi; |

| | |
|---|---|
| | 11) W przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miąższowych w następstwie masywnych przerzutów)<br>Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:<br>a. inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy albo<br>b. leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii);<br>– kryterium kwalif kacji ty ko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6.<br>12) W przypadku skojarzenia abemacykl bu lub palbocykl bu lub rybocyklibu z fulwestrantem:<br>a. brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi - dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacykl bu w skojarzeniu z fulwestrantem lub<br>b. progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy lub<br>c. progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.<br>– kryterium kwalifikacji ty ko w przypadku zastosowania inh bitorów CDK4/6.<br>13) Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;<br>14) Nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;<br>15) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;<br>16) W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję.<br>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. |
| **Kryteria wyłączenia z programu** | 1) Progresja choroby nowotworowej;<br>2) Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;<br>3) Wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.;<br>4) Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów CTC-AE w wersji 4.03.);<br>5) Obniżenie sprawności:<br>a. do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego raka piersi,<br>b. do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego raka piersi;<br>6) Wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuacje leczenia;<br>7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;<br>8) Okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku. |
| **Maksymalne dawkowanie i czas leczenia** | 4. **Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi** – odstąpiono od przedstawienia z uwagi na niezgodność ze wskazaniem rejestracyjnym alpelisybu (tj. (…) z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi (…)").<br>5. **Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego** – odstąpiono od przedstawienia z uwagi na niezgodność ze wskazaniem rejestracyjnym alpelisybu (tj. (…) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym)"(…)").<br>6. **Leczenie przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi**:<br>1) Maksymalna dawka dobowa palbocyklibu : 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni ,następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).<br>2) Maksymalna dawka dobowa rybocyklibu: 600mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).<br>3) Maksymalna dawka dobowa abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni).<br>4) Maksymalna dobowa dawka alpelisybu: 300 mg / dobę (codziennie). Możliwość redukcji dawki zgodnie z ChPL aktualną na dzień wydania decyzji. Dawka fulwestrantu stosowanego w |

| | |
|---|---|
| | skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na 4 tygodnie).<br>5) Dawka dobowa inh bitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:<br>a. letrozol: 2,5mg/dobę;<br>b. anastrozol: 1 mg/dobę;<br>c. eksemestan:25 mg/ dobę;<br>W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inh bitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni. |

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Piqray (alpelisyb) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)" we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej powołując się na dotychczasowe praktyki w zakresie tworzenia grup limitowych dla leków refundowanych w ramach PL B.9.

Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 21.10.2021 r., aktualnym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) aktualnie żadna prezentacja leku Piqray (alpelisyb) nie jest finansowana ze środków publicznych. Poza tym, aktualnie w programie lekowym B.9. nie jest finansowany żaden lek dedykowany pacjentom wyłącznie z mutacją PIK3CA.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem stosowany będzie „po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy". W ww. programie aktualnie finansowane są dwie linie leczenia HER2-ujemnego raka piersi: inhibitorem CDK4/6 (palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Piqray wskazany jest do stosowania w „[…] w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii". Należy zauważyć, że podmiot odpowiedzialny wnioskował do EMA o rejestrację we wskazaniu: (…) w przypadku progresji po leczeniu hormonalnym – a więc we wskazaniu szerszym niż ostatecznie zarejestrowane. EMA ograniczyła ostatecznie wskazanie do (…) progresji w trakcie/po leczeniu hormonalnym w postaci monoterapii, ze względu na brak wystarczających dowodów dla populacji chorych stosujących uprzednio inhibitory CDK4/6. Oceniano wówczas dowody pochodzące z badania rejestracyjnego SOLAR-1 oraz dane dla jednej z kohort badania BYLieve. W badaniu SOLAR-1 populacja pacjentów leczonych uprzednio CDK4/6 została ograniczona do maksymalnie 30% całej populacji badania. Ostatecznie do badania włączono 20 pacjentów po terapii CDK4/6, z tego 9 do grupy alpelisibu (kohorta z mutacją PIK3CA). Wyniki badania BYLieve uznano za niekonkluzywne, ponieważ konstrukcja badania nie pozwala na ocenę wpływu fulwestrantu na wyniki. W związku z powyższym, wskazanie zostało zawężone przez EMA ze względu na brak wystarczających dowodów na skuteczność terapii u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami CDK4/6[3].

Należy mieć także na uwadze, że lek został zarejestrowany przez instytucję FDA w szerszym wskazaniu, w porównaniu do wskazania zarejestrowanego przez EMA, tj. bez ograniczenia stosowania wcześniej terapii hormonalnej w monoterapii. Wskazanie zarejestrowane przez FDA brzmi: „w skojarzeniu z fulwestrantem do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR-dodatnim), z ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemnym), z mutacją PIK3CA, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wykrytym przez zatwierdzony przez FDA test z progresją w trakcie lub po leczeniu schematem hormonalnym"[4], do którego należą m.in. inhibitory aromatazy, czy fulwestrant. Wskazanie zarejestrowane przez EMA ogranicza populację, która może skorzystać z leczenia produktem leczniczym Piqray do chorych stosujących wcześniejsze leczenie hormonalne wyłącznie w monoterapii.

[3] EMA 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.10.2021]

[4] FDA 2019, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212526Orig1s000Approv.pdf, [dostęp: 19.10.2021].

## 3.2. Problem zdrowotny

**Definicja**

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych nowotwór złośliwy piersi klasyfikowany jest kodem: C50.

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.[5]

Rak piersi dzieli się na dwie kategorie: przedinwazyjny lub naciekający.

Przedinwazyjny rak piersi (in situ)

- Rak przewodowy in situ (DCIS) jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa (nazywana wcześniej rakiem zrazikowym in situ) występuje, gdy dochodzi do zmian w komórkach wyścielających zraziki. Wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w przyszłości. Śródnabłonkowa neoplazja zrazikowa nie jest tak naprawdę stricte rakiem piersi i chociaż kobiety nim obciążone będą poddawane regularnej kontroli, większość nie zachoruje na raka piersi.

Naciekający rak piersi

- To nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi). Można je dalej klasyfikować według ich typu histologicznego, np. rak cewkowy, śluzowy, rdzeniasty i brodawkowaty, są rzadszymi podtypami raka piersi.

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

Wczesny rak piersi

- Guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe (znany również jako rak piersi w stopniu 0-IIA).

Miejscowo zaawansowany rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III).

Przerzutowy rak piersi

- Guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV). Guzy w odległych miejscach nazywane są przerzutami.

Zaawansowany rak piersi

- Termin używany do opisania zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Podtypy oparte na statusie receptora hormonalnego i ekspresji genu HER2

- Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Jest to bardzo istotne, czy nowotwór posiada receptor estrogenowy (ER) lub receptor progesteronowy (PgR), a także receptor HER2, gdyż biorą one udział w rozwoju komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2 w następujący sposób: luminalny A (ER- i PgR-dodatnie, HER2-ujemne), luminalny B (ER-i/lub PgR-dodatni, HER2-dodatnie lub ujemne), z nadekspresją HER2 (ER- i PgR-ujemne, HER2-dodatnie) i potrójnie ujemne (bazalne).[6]

[5] Raport AOTMiT nr: OT.4321.56.2019: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/281/RPT/258_ot.4321.56.2019_[letrozol_anastrozol_eksemestan]_rak_piersi.pdf [data dostępu: 12.01.2021]

[6] ESMO 2018, https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/file/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjentów.pdf [data dostępu: 27.01.2021]

Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna. Oś cyklin D-CDK4/6-pRB została opisana jako istotna w przypadku raka piersi z dodatnim wynikiem HR. Sygnalizacja poprzez szlak PI3K/Akt /mTOR wydaje się również istotna w przypadku raka piersi HR+ HER2-. Szlak PI3K jest centralnym szlakiem onkogennym, który reguluje proliferację komórek, metabolizm komórek, wzrost, przeżycie i apoptozę. Wiadomo, że konstytutywna aktywacja sygnalizacji PI3K jest krytycznym krokiem w pośredniczeniu w transformacyjnym potencjale onkogenów i supresorów nowotworów w wielu typach nowotworów, z PI3K jako onkogennym czynnikiem napędzającym szlak PI3K/Akt/mTOR. Nieprawidłowa indukcja aktywności szlaku PI3K może wystąpić poprzez kilka zdarzeń, w tym zmiany genetyczne w receptorach kinaz tyrozynowych (RTK), mutacje utraty funkcji w genach supresorowych (takich jak PTEN), jak również mutacje w PIK3CA (gen kodujący PI3Kα). Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% przypadków wszystkich raków piersi i w 45% przypadków nowotworów HR-dodatnich, HER2 ujemnych.[7]

**Epidemiologia**

Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych.

Europa: Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem kobiecym w Europie, z szacowaną liczbą nowych zdiagnozowanych przypadków wynoszącą ponad pół miliona kobiet w 2018 r. Jest to również druga najczęstsza przyczyna zgonów związanych z rakiem. Oznacza to dwa razy więcej nowych przypadków raka piersi rocznie niż raka w jakimkolwiek innym miejscu. Jedna na osiem europejskich kobiet przed osiągnieciem wieku 85 lat zachoruje na raka piersi. Około 80% przypadków raka piersi w Europie występuje u kobiet w wieku powyżej 50 lat. U mężczyzn rak piersi jest rzadkim schorzeniem, stanowiącym <1% wszystkich rozpoznań raka piersi.[7]

Polska: W 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5% (23,5% – kobiety < 30. roku życia, 29% – kobiety w średnim wieku, 18% – kobiety ≥ 65. roku życia) oraz zajmował drugie miejsce, po raku oskrzeli i płuca, pod względem przyczyny zgonów nowotworowych – 15% (5,1% – kobiety < 30. roku życia, 18,5% – kobiety w średnim wieku, 13,7% – kobiety ≥ 65. roku życia). Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko, a odsetek zgonów na nowotwory złośliwe piersi u mężczyzn w Polsce w 2018 r. wyniósł 0,1%.[8]

**Rokowanie**

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynosi: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.[5]

Czynniki prognostyczne i predykcyjne raka piersi obejmują receptor hormonalny i ekspresję HER2. Pomimo, że guzy hormonowrażliwe mają lepsze rokowanie niż inne podtypy, nadal są odpowiedzialne za większość zgonów związanych z rakiem piersi ze względu na ich wysoką częstość występowania, gdyż stanowią 60-65% wszystkich przypadków raków piersi. Mediana OS (przeżycie całkowite) wynosi ok. 42 miesiące w tej populacji pacjentów. Obecność mutacji PIK3CA została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny w zbiorczej analizie prawie dwóch tysięcy pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi.[7]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

[7] Załącznik 12.2, na podstawie EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 12.01.2021]

[8] Dane wyekstrahowane z http://onkologia.org.pl/raporty/ dla kodu ICD-10:50 w 2018 r.[data dostępu: 12.01.2021]

**Tabela 6. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych**

| Ekspert | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|---|---|---|---|---|
| | Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:<br>• wykazano ekspresję receptora hormonalnego (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),<br>• wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),<br>• występuje stan sprawności wynoszący 0 lub 2 wg ECOG/WHO,<br>po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy | | | |
| **Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej** | „400” | „250” | „40%” | „Oszacowanie własne na podstawie sytuacji epidemiologicznej (zachorowalność na raka piersi ogółem, częstość występowania raka piersi z cechami HR /+/ i HER2/-/ oraz PIK3CA/+/, częstość występowania nawrotów i częstość występowania stanu sprawności w stopniach 0-2.„ |
| **Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej** | „Nie posiadam danych o liczbie pacjentek z rakiem piersi w Polsce to chore z przerzutowym, ER+/HER2- rakiem piersi, z progresją po leczeniu inhibitorem aromatazy” | „Nie posiadam takich danych” | „Nie posiadam takich danych. Szacunkowo, będzie to nie więcej niż ok. 40% chorych, które obecnie otrzymują fulvestrant z inh bitorem CK4/6 w pierwszej lub drugiej linii zaawansowanego raka piersi zgodnie z zapisem programu lekowego, oraz część chorych, które otrzymują leczenie inhibitorem aromatazy z inhibitorem CDK4/6 (patrz punkt 80”. | „Szacunki własne” |
| **Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej** | „Ok 400 chorych z mutacją PIK3” | „Liczba wszystkich zachorowań rocznie na raka piersi to ok 20 tys” | „35%-40% (140-160 chorych)” | „Dane są szacunkami własnymi opartymi na podstawie KRN2018 (kobiety i mężczyźni) oraz opublikowanych danych epidemiologicznych” |
| **Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej** | „Ok 75 000 zachorowań w ciągu 5 lat – ty ko pomenopauzalne – po 50 roku życia<br>Średnio 15% nawrotów/5 lat- 11000 chorych<br>Z tego HER2- i ER(+) – ok 70% - 8000<br>40% ma mutację PIK3CA – 3200 chorych” | „3200/ 5 lat = ok 700 osób” | „30%” | „Szacunku własne. Konkurencją jest leczenie cyklibami” |

Ponadto eksperci kliniczni zostali poproszeni o wskazanie odsetka kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR+ i HER2-, u których występuje mutacja PIK3CA, a także odsetek chorych, u których jest aktualnie wykonywane / będzie wykonywane badanie

genetyczne w kierunku obecności mutacji PIK3CA. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na powyższe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Rozpowszechnienie mutacji PIK3CA oraz poziom badań genetycznych w kierunku obecności mutacji PIK3CA w populacji docelowej wg odpowiedzi ekspertów klinicznych**

| Ekspert | U jakiego odsetka kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR+ i HER2-, występuje mutacja PIK3CA? | U jakiego odsetka kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR+ i HER2- | |
|---|---|---|---|
| | | jest aktualnie wykonywane badanie genetyczne w kierunku obecności mutacji PIK3CA? | będzie wykonywane badanie genetyczne w kierunku obecności mutacji PIK3CA, w przypadku objęcia refundacją leku Piqray? |
| **Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej** | „Aktywujące mutacje w genie PIK3CA występują u około 40% chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi”. | „Badanie w kierunku obecności mutacji w genie PIK3CA jest w praktyce klinicznej obecnie wykonywane w Polsce bardzo rzadko z powodu braku dostępności leczenia ukierunkowanego na wymienioną nieprawidłowość genetyczną. Dokładną liczbę lub odsetek badań w kierunku mutacji w genie PIK3CA może wskazać Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej”. | „Badanie w kierunku obecności mutacji w genie PIK3CA powinno być wykonywane u wszystkich chorych na hormonozależnego raka piersi z cechą HER/-/w sytuacji wystąpienia progresji choroby”. |
| **Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej** | „Mutacja PIK3CA występuje w około 36-47% pacjentów z hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi”. | „<10%” | „Jeżeli leczenie alpelisibem w programie lekowym będzie możliwe jedynie u chorych z progresją po monoterapii inhibitorem aromatazy, odsetek szacuję na około 80% chorych, w przypadku leczenia pacjentki w ośrodku, w którym badanie mutacji jest dostępne. W przypadku braku lub utrudnionego dostępu do badania mutacji PKI3CA odsetek ten będzie mniejszy, bez tego badania pacjentów można kwalifikować do leczenia fulvestrantem z inh bitorem CDK4/6”. |
| **Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej** | „U 35% kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR+ i HER2-”. | „2-3%” | „U wszystkich spełniających kryteria włączenia do programu”. |
| **Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej** | „Ok. 40%” | „20%” | „80%” |

### Dane NFZ

W trakcie prac nad niniejszą AWA, w celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań, pozyskano z bazy NFZ dane dotyczące liczby pacjentów stosujących inhibitory CDK4/6 w programie lekowym C.50. Zgodnie z zapisami programu inhibitory CDK4/6 stosowane są w populacji chorych HR+ i HER2-, bez względu na obecność mutacji PIK3CA.

**Tabela 8. Ilość indywidualnych pacjentów przyjmujących inhibitory CDK4/6 w ramach programu lekowego B.9. w podziale na rozpoznanie główne oraz substancje.**

| ICD10/Substancja | 2019 | 2020 |
|---|---|---|
| **C50** | **81** | **520** |
| abemaciclibum | - | 25 |
| palbociclibum | 52 | 324 |
| ribociclibum | 29 | 171 |
| **C50.0** | **11** | **48** |
| abemaciclibum | - | 1 |
| palbociclibum | 10 | 35 |
| ribociclibum | 1 | 12 |
| **C50.1** | **9** | **31** |
| abemaciclibum | - | 1 |
| palbociclibum | 5 | 18 |
| ribociclibum | 4 | 12 |
| **C50.2** | **3** | **14** |
| palbociclibum | 2 | 11 |
| ribociclibum | 1 | 3 |
| **C50.3** | **1** | **9** |
| abemaciclibum | - | 1 |
| palbociclibum | 1 | 6 |
| ribociclibum | - | 2 |
| **C50.4** | **39** | **194** |
| abemaciclibum | - | 3 |
| palbociclibum | 26 | 119 |
| ribociclibum | 13 | 72 |
| **C50.5** | **5** | **26** |
| abemaciclibum | - | 2 |
| palbociclibum | 2 | 18 |
| ribociclibum | 3 | 6 |
| **C50.6** | **-** | **1** |
| palbociclibum | | 1 |
| **C50.8** | **65** | **264** |
| abemaciclibum | - | 2 |
| palbociclibum | 42 | 167 |
| ribociclibum | 23 | 95 |
| **C50.9** | **354** | **1358** |
| abemaciclibum | - | 52 |
| palbociclibum | 211 | 807 |
| ribociclibum | 143 | 499 |
| **Łącznie** | **568** | **2465** |

# 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

## 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

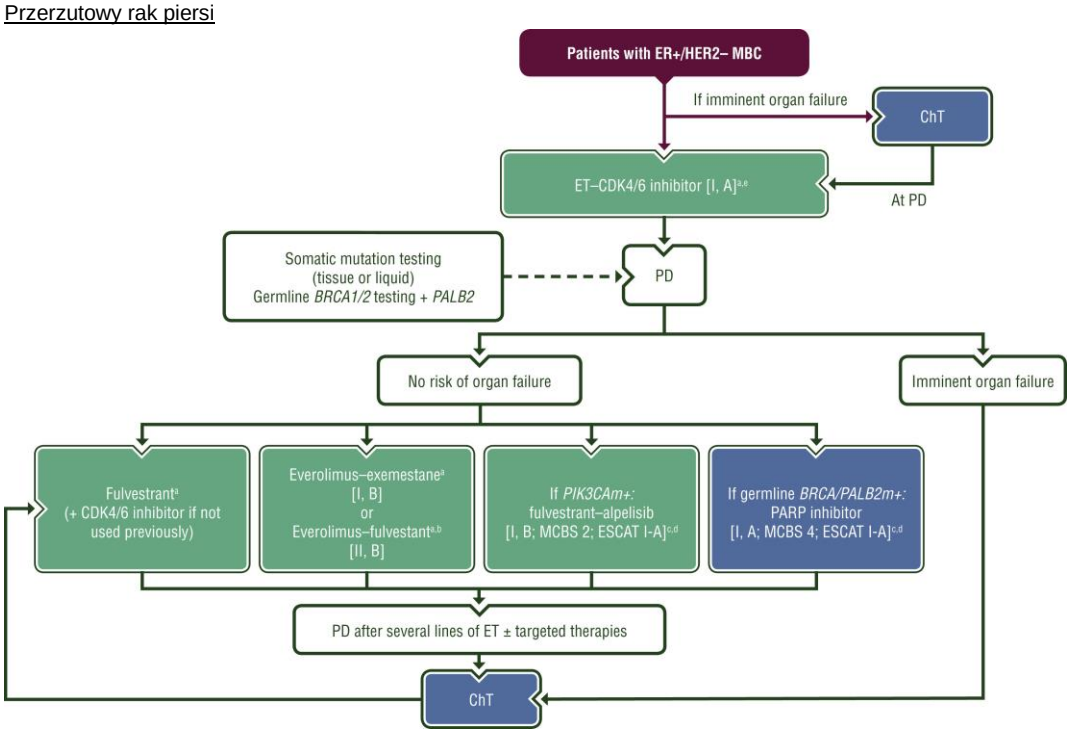
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, https://ptok.pl/
- European Society for Medical Oncology, https://www.esmo.org/
- National Comprehensive Cancer Network, https://www.nccn.org/

Wyszukiwanie przeprowadzono w 22.10.2021 Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| **PTOK, 2020 (Polska)** | Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III):<br>Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT (I, A).<br>Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu i odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).<br>W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A).<br>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV):<br>U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A).<br>U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników (II, B).<br>Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny:<br>U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+ przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B).<br>W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2– można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant (I, B), IA (I, B) oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).<br>U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zasto sować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).<br>U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inh bitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisyb z fulwestrantem (I, B).<br>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).<br>Specjalne sytuacje kliniczne:<br>U mężczyzn chorych na raka piersi z cechą HR+ w pierwszej linii leczenia należy stosować tamoksifen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań lub progresji po jego zastosowaniu — IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub kastracją chirurgiczną (III, C).<br>Jakość naukowych dowodów:<br>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją<br>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)<br>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych<br>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów<br>Kategorie rekomendacji:<br>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce<br>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce<br>C — Wskazania określane indywidualnie |

| | |
|---|---|
| **ESMO 2021 (Europa)** | Przerzutowy rak piersi<br>  <br><br>**Rysunek 1. Proponowany schemat terapeutyczny dla przerzutowego raka piersi HR+, HER-**<br>Leczenie pierwszej linii<br>• Inhibitor CDK4/5 skojarzony z ET standardem postępowania pacjentów z przerzutowym rakiem piersi ER+, HER-, ponieważ jest związany ze znaczą poprawę w zakresie PFS, OS oraz utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scores: 3-5].<br>• ET w mono terapii powinien być zarezerwowany dla niewie kiej grupy pacjentów z chorobami współistniejącymi lub przeciwskazaniami które wykluczają zastosowanie CDK4/6<br>Leczenie drugiej linii<br>• Wybór terapii drugiej linii (chemioterapia / dalsze leczenie hormonalne) powinno być podyktowane agresywnością przebiegu choroby, rozległość oraz funkcjonowanie narządów a także związany z leczeniem profil toksyczności<br>• Alpelisyb skojarzony z fulwestrantem jest opcją terapeutyczną dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA, uprzednią ekspozycją na inhibitor aromatazy (+/- ihibitor CDK4/6) i odpowiednim poziomem HbA1c [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A]<br>• Ewerolimus-eksemestan jest opcją ponieważ istotnie przedłuża PFS [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2]. Tamoksifen lub fulwestrant mogą być skojarzone z ewerolimusem [II, B). Ewerolimus musi być stosowany z profilaktyką zapalenia jamy ustnej.<br>• Mono terapia inhibitorem PARM (olaparyb lub talazoparyb) powinna być rozważona u pacjentów z zarodkowymipatogenicznymi mutacjami BRCA1/2 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A] oraz jako opcja dla pacjentów z prawdopodobną somatyczną patogeniczną mutacją BRCA1/2 lub zarodkową mutacją PALB2.<br>• Preferowane jest stosowanie co najmniej dwóch terapii hormonalnych przed rozpoczęciem chemioterapii<br>• U pacjentów z bliską niewydolnością narządów, preferowania jest chemioterapia.<br>Kolejne linie leczenia<br>• U pacjentów z nowotworami odpowiadającymi na terapię hormonalną, u pacjentów z przerzutową postacią choroby należy rozważyć terapię hormonalną z wykorzystaniem wcześniej nie podawanych środków [III, B]<br>• U pacjentów z nowotworami opornymi na terapię hormonalną należy rozważyć chemioterapię [IV, B]<br>• Sekwencyjna chemioterapia z wykorzystaniem jednego chemioterapeutyka jest preferowana w stosunku do terapii skojarzonych. U pacjentów wymagających szybciej odpowiedzi ze względu na bliską niewydolną narządu, preferowana jest terapia skojarzona.<br>• Ponowne wykorzystanie antracyklin lub teksanów jest możliwe u pacjentów z DFI ≥ 12 miesięcy. Jeżeli możliwe, liposomalne antracykliny lub paclitaksel może być rozważony [II, B]<br>• Skojarzenie teksanów lub capecytabiny z bewacyzumabem jest opcją na pierwszą linię chemioterapii [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 2]<br>Siła rekomendacji:<br>A – silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja);<br>B – silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczonąkliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane);<br>C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem |

| | |
|---|---|
| | (opcjonalne);<br>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane);<br>E – silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)<br>#ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie. |
| **ESO-ESMO, 2020 (Europa)** | <u>Zaawansowany rak piersi ER-dodatni/ HER2-ujemny:</u><br>Alpelisyb z fulwestrantem jest opcją leczenia dla pacjentów z guzami z mutacją PIK3CA (w eksonach 9 lub 20), wcześniej leczonych AI i z odpowiednim poziomem HbA1c, ponieważ zapewnia korzyść w postaci wydłużenia mediany PFS około 5 miesięcy. Decyzja o podaniu alpelisybu powinna uwzględniać kryteria włączenia/wykluczenia z badania SOLAR-1 (tj. wcześniej istniejąca cukrzyca i wyjściowa HbA1c), a także profil toksyczności alpelisybu. Jego skuteczność po wcześniejszej terapii inh bitorami CDK4/6 nie jest znana, ponieważ tylko 6% pacjentów w badaniu SOLAR-1 było wcześniej leczonych tymi lekami. [I/B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3[#]]<br>Pacjentów chorych na zaawansowanego raka piersi z mutacją PIK3CA otrzymujących alpelisyb w skojarzeniu z HT należy poinstruować, aby na początku leczenia przyjmowali leki przeciwhistaminowe niedziałające sedacyjnie, aby zapobiec wysypce. Leki przeciwhistaminowe można odstawić po 4 tygodniach, ponieważ ryzyko wystąpienia wysypki występuje głównie w pierwszych 2 tygodniach leczenia [I/B].<br>Alpelisyb należy stosować tylko w przypadkach guzów z mutacją PIK3CA [II/A].<br>Optymalna kolejność leczenia endokrynologicznego nie jest określona. Zależy to od tego, które leki były wcześniej stosowane [w (neo)adjuwantowych lub w zaawansowanych warunkach], czasu trwania odpowiedzi na te leki, obciążenia chorobą, preferencji pacjentów i dostępności. Dostępne opcje dla pierwszej i drugiej linii leczenia obejmują AI/fulwestrant + inhibitor CDK4/6, AI/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus, fulwestrant + alpelisyb (dla guzów z mutacją PIK3CA), AI, tamoksyfen, fulwestrant. Dotyczy to kobiet w okresie przed i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej z agonistą LHRH) i kobiet po menopauzie [I/A].<br>Jeśli istnieje możliwość leczenia inh bitorem PI3K, alpelisybem, pacjentów należy zbadać pod kątem mutacji PIK3CA (w eksonie 9 i 20) w tkance (przerzut lub pierwotny guz) i/lub za pomocą testu ctDNA we krwi. Pacjenci, którzy nie mają dostępnej pobranej wcześniej próbki tkanki guza i mają nieinformatywny wynik przy użyciu płynnego testu biopsyjnego, mogą rozważyć wykonanie biopsji guza w celu zbadania mutacji PIK3CA [I/B].<br><u>Poziom dowodów naukowych:</u><br>I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;<br>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością;<br>III – badania kohortowe prospektywne;<br>IV –badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne;<br>V –badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.<br><u>Siła rekomendacji:</u><br>A – silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja);<br>B – silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczonąkliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane);<br>C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne);<br>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane);<br>E – silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)<br>[#]ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wyn k A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie. |

<table>
<tr>
<td>NCCN, 2021<br>(Ameryka)</td>
<td>
<u>Kobiety po menopauzie z HR+ HER2- nawrotowym/w stadium IV raku piersi</u><br>
Preferowanymi terapiami w drugiej lub kolejnej linia leczenia: są:
<ul>
<li>Fulwestrant + inhibitor CDK4/6 (ademaciclib, Palbociclib lub r bociclib), jeśli inhibitory CDK 4/6 nie były wcześniej stosowane (kat. 1)</li>
<li>Ewerolimus + terapia hormonalna (exemestan, fulwestrant, tamoxifen) (kat. 2A)</li>
<li>Niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrazol, letrozol) (kat. 2A)</li>
<li>Steroidowy inaktywator aromatazy (examestan) (kat 2A)</li>
<li>selektywny antagonista receptora estrogenowego (fulwestrant) (kat. 2A)</li>
<li>selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (tamoxifen lub toremifen) (kat. 2A)</li>
</ul>
Dla guzów z mutacją PIK3CA istnieją dodatkowe opcje terapii celowanej:<br>
U pacjentów z HR+ HER2- z mutacją PIK3CA zatwierdzonym lekiem przez FDA jest terapia skojarzona alpelisybu + fulwestrantu preferowana jako terapia II linii (kat. 1).<br>
Mutacje aktywujące ESR1 są często wykrywane u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na AI. Guzy z tymi mutacjami są na ogół oporne zarówno na AI, jak i na tamoksyfen. Niektóre guzy z tymi mutacjami zachowują wrażliwość na fulwestrant. Korzystne może być dodanie do fulwestrantu jednego z poniższych - inh bitora CDK 4/6, inhibitora mTOR lub alpelisybu, jeśli guz ma mutację PIK3CA.<br>
<u>Szczególe uwagi dotyczące raka piersi u mężczyzn:</u><br>
Leczenie zaawansowanego raka piersi u mężczyzn jest podobne jak u kobiet. Jednak zaleca się przy podawaniu AI jednoczesne stosowanie analogów GnRH. Dostępne dane potwierdzają podobną skuteczność fulwestrantu stosowanego w monoterapii zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Leki takie jak inh bitory CDK 4/6 w skojarzeniu z AI lub fulwestrantem, inhibitory mTOR i inh bitory PIK3CA nie były systematycznie oceniane w badaniach klinicznych w populacji mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi. Jednak ostatnie dane wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo i uznaje się za stosowne rekomendowanie tych środków dla mężczyzn opierając się na ekstrapolacji dany z badań obejmujących w dużej mierze uczestników w postaci kobiet z zaawansowanym rakiem piersi. Wskazania i zalecenia dotyczące chemioterapii, terapii celowanej w HER2-, immunoterapii i inhibitorów PARP w populacji mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi są podobne do tych dedykowanych dla kobiet w zaawansowanym raku piersi.<br>
<u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u>
<table>
<tr><th colspan="2">Kategoria dowodów i konsensusu NCCN</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Dowody wysokiej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa</td></tr>
<tr><td>2A</td><td>Dowody niższej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa</td></tr>
<tr><td>2B</td><td>Dowody niższej jakości, konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Dowody dowolnej jakości, poważna różnica zdań, że zalecana interwencja jest właściwa</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

W odnalezionych wytycznych klinicznych ocenianą substancję czynną – alpelisyb rekomendują europejskie wytyczne ESO/ESMO 2020 w zaawansowanym hormonozależnym HER2-ujemnym raku piersi, podkreślając, że alpelisyb ma swoje zastosowanie tylko w guzach z mutacją PIK3CA. Alpelisyb znajduje się w grupie leków rekomendowanych do stosowania w II linii leczenia w skojarzeniu z fulwestrantem. Jest zalecany dla pacjentów uprzednio leczonych AI (komentarz analityka Agencji: do inhibitorów tych należą m.in.: eksemestan, anastrozol, letrozol), przy uwzględnieniu wcześniej występującej cukrzycy i wyjściowego poziomu HbA1c, a także toksyczności samego leku. Terapia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem jest zalecana dla kobiet w okresie przed i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn i kobiet po menopauzie. W wytycznych ESO-ESMO podkreślono, iż na początku leczenia pacjenci powinni przyjmować leki przeciwhistaminowe niedziałające sedacyjnie, aby zapobiec wysypce, która może pojawić się głównie w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Dostępne inne opcje dla I i II linii leczenia obejmują: AI/fulwestrant + inhibitor CDK4/6, AI/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus, AI, tamoksyfen, fulwestrant. W wytycznych ESMO z 2021 podtrzymana jest rekomendacja dla stosowania aplelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA, uprzednią ekspozycją na inhibitor aromatazy i odpowiednim poziomem HbA1c.

Wytyczne NCCN 2021 wśród terapii II linii u pacjentów z HR+ HER2- nawrotowym lub w stadium IV (komentarz analityka Agencji: stadium IV to nowotwór zaawansowany, z obecnością przerzutów odległych) rakiem piersi z mutacją PIK3CA wskazują zatwierdzoną przez FDA terapię skojarzoną alpelisybu + fulwestrantu - uważa się za korzystne dodanie do fulwestrantu m.in. alpelisybu, jeśli guz ma mutację PIK3CA. Inne opcje dla II linii leczenia obejmują: fulwestrant + inhibiotry CDK 4/6, ewerolimus z AI, monoterapia tamoksyfenem lub fulwestrantem, steroidowe (eksemestan) i niesteroidowe (<u>anastrozol</u>, <u>letrozol</u>) AI lub SERM. W populacji mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi również uznano na stosowne rekomendowanie inhibitorów PIK3CA (alpelisyb) ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w obu populacjach.

Polskie wytyczne PTOK 2020 rekomendują stosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych z mutacją PIK3CA z progresją w trakcje pooperacyjnego leczenia inhibitorem aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia. W wytycznych zostały wymienione substancje stosowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. W przypadku progresji w trakcie leczenia tamoksyfenem rekomendowanymi środkami są fulwestrant w wysokiej dawce lub IA, natomiast w przypadku progresji w trakcie leczenia IA zaleca się stosowanie tamoksyfenu (również w terapii uzupełniającej

u mężczyzn), fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (komentarz analityka Agencji: do inhibitorów tych należą m.in.: abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib) lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia rekomendowane są steroidowe lub niesteroidowe IA (eksemestan, anastrozol, letrozol), tamoksyfen lub fulwestrant, a w wybranych przypadkach octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny.

## 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

<table>
<tr><th colspan="8">Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</td><td>Istotny klinicznie punkt końcowy</td><td colspan="6">• „Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby;<br>• Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego;<br>• Zachowanie zadowalającej jakości życia”</td></tr>
<tr><td>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</td><td colspan="6">• „4 miesiące;<br>• 8 miesięcy;<br>• Utrzymanie stanu sprzed leczenia lub poprawienie jakości życia”</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</td><td colspan="6"><table>
<tr><th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th><th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th><th rowspan="2">Technologia najtańsza</th><th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th><th rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th></tr>
<tr><th>aktualnie</th><th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</th></tr>
<tr><td>„Fulwestrant”</td><td>„60%”</td><td>„30%”</td><td>☐</td><td>☐</td><td>„Niepowodzenie hormonoterapii z udziałem inhibitora aromatazy (monoterapia lub skojarzenie z jednym spośród inhibitorów CDK4/6) jest wskazaniem rejestracyjnym do stosowania fulwestrantu.”</td></tr>
<tr><td>„Tamoksyfen”</td><td>„30%”</td><td>„5%”</td><td>☐</td><td>☐</td><td>„Stosowanie tamoksyfenu jest wskazane jedynie u chorych nieleczonych wcześniej wymienionym lekiem.”</td></tr>
<tr><td>„Chemioterapia”</td><td>„10%”</td><td>„5%”</td><td>☒</td><td>☐</td><td>„Stosowanie chemioterapii jest uzasadnione jedynie w sytuacji wyczerpania wszystkich metod hormonoterapii.</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</td><td colspan="6">„Nie mogę zidentyfikować możliwości niewłaściwego stosowania ocenianej technologii”</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</td><td colspan="6">„Większe korzyści z zastosowania alpelisybu w przedmiotowym wskazaniu mogą odnosić chorzy z przerzutami w płucach oraz dodatnim wynikiem badania w kierunku obecności wolnego DNA nowotworu we krwi”</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</td><td>„Mniejsze korzyści z zastosowania alpelisybu w przedmiotowym wskazaniu mogą dotyczyć chorych z przerzutami w 3 lub większej liczbie narządów”</td></tr>
<tr><td colspan="3">Dr n. med. Michał Wiśniewski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</td><td>Istotny klinicznie punkt końcowy</td><td>• „Czas wolny od progresji”;<br>• „Odsetek odpowiedzi na leczenie”;</td></tr>
<tr><td>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</td><td>• „Zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby HR 0,65 w porównaniu do leczenia fulwestrantem + placebo”;<br>• „Poprawa o 13,8% w całej populacji z mutacją PKI3CA, poprawa o 19,5% u pacjentów z chorobą mierzalną w porównaniu do chorych leczonych fulwestrantem + placebo”</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th><th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th><th rowspan="2">Technologia najtańsza</th><th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th><th rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th></tr>
<tr><th>aktualnie</th><th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</th></tr>
<tr><td>„fulwestrant”</td><td>„<10%”</td><td>„10%</td><td>☒</td><td>☐</td><td>„Zalecenia ESMO, NCCN, dotyczące leczenia raka piersi + kryteria programu lekowego”</td></tr>
<tr><td>„Inh bitor aromatazy + inhibitor CDK4/6”</td><td>„65%”</td><td>„65%, patrz punkt 8.”</td><td>☐</td><td>☒</td><td>jw.</td></tr>
<tr><td>„fulwestrant + inhibitor CDK4/6”</td><td>„20%”</td><td>„<8%”</td><td>☐</td><td>☒</td><td>jw.</td></tr>
<tr><td>„chemioterapia”</td><td>„10-15%”</td><td>„10-15%”</td><td>☐</td><td>☐</td><td>jw.</td></tr>
<tr><td>„tamoxifen”</td><td>„<5%”</td><td>„<5%”</td><td>☒</td><td>☐</td><td>jw.</td></tr>
<tr><td>„Inh bitory PARP”</td><td>„Znikomy ze względu na brak refundacji”</td><td>„Znikomy ze względu na brak refundacji”</td><td>☐</td><td>☐</td><td>jw.</td></tr>
<tr><td>„Ewerolimus + exemestan lub fulwestrant lub tamoxifen”</td><td>Znikomy ze względu na brak refundacji</td><td>„Znikomy ze względu na brak refundacji”</td><td>☐</td><td>☐</td><td>jw.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</td><td>„W badaniu SOLAR-1 pacjenci z nawrotem choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia leczenia neo- lub adjuwantowego inhibitorem aromatazy stanowili ok.11% populacji z mutacją PKI3CA, po uaktualnieniu protokołu ta podgrupa pacjentów została wyłączona z dalszej rekrutacji (chorzy z chorobą hormonowrażliwą). Zapisy projektu programu lekowego umożliwiają leczenie w tej grupie chorych w pierwszej linii aplelisibem w skojarzeniu z fulwestrantem, natomiast zalecenia ESMO rekomendują w tej grupie chorych zastosowanie inhibitora aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jako leczenie optymalne (umożliwia to także obecny program lekowy). Być może uzasadnione mogłoby być dodanie w kryteriach kwalifikacji punktu stwierdzającego, iż leczenie alpelisybem w skojarzeniu fulwestrantem w pierwszej linii dotyczy chorych, u których doszło do nawrotu w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego inhibitorem aromatazy”.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</td><td>„Wynik drugorzędowego punktu końcowego badanie SOLAR-1 może sugerować, że pacjenci z obecnością mutacji PKI3CA stwierdzonej w krążącym DNA (ctDNA) mogą odnieść większą korzyść z zakresie czasu wolego od progresji (HR 0,55 w podgrupie z mutacją ctDNA vs 0,65 w całej populacji, gdzie mutacje oceniono w komórkach guza). Nie stanowi to jednak podstawy do ograniczania dostępu do leczenia alpelisybem jedynie do tej subpopulacji”.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</td><td>„Obecnie nie wystarczających ma dowodów na obecność takich populacji”.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</td><td>Istotny klinicznie punkt końcowy</td><td>• „Wydłużenie czasu do progresji, ora poprawa czasu do całkowitego przeżycia”</td></tr>
<tr><td>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</td><td>• „Poprawa jakości życia”</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th><th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th><th rowspan="2">Technologia najtańsza</th><th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th><th rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th></tr>
<tr><th>aktualnie</th><th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</th></tr>
<tr><td>Leczenie chemiczne po progresji na CDK4/6 + hormoterapia</td><td>Ok. 60%</td><td>Ok. 30%</td><td>☒</td><td>☐</td><td>Doświadczenie własne</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</td><td>„Nie widzę możliwości nadużyć czy niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii, pacjentki będą kwalifikowane zgodnie z kryteriami programu”.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</td><td>„Korzyść odnoszona jest w całej grupie pacjentów z mutacją PIK3CA”.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</td><td>„Nie ma takich subpopulacji pacjentów, które nie odniosą korzyści ze stosowania ocenianej technologii w przypadku występującej mutacji PIK3CA”.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Dr n. med. Wiesław Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</td></tr>
<tr><td>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem</td><td>Istotny klinicznie punkt końcowy</td><td>• „Czas do progresji choroby (PFS)”;<br>• „Czas do zgonu spowodowanego rakiem piersi (cancer related OS)”;<br>• „Jakość życia”;</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</td><td colspan="6">Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</td><td>• „Wydłużenie PFS o 3 mce”;<br>• „Wydłużenie OS o 5 mcy”;<br>• „Jakakolwiek poprawa”;</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</td><td colspan="6"><table>
<tr><td rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</td><td colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</td><td rowspan="2">Technologia najtańsza</td><td rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</td><td rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</td></tr>
<tr><td>aktualnie</td><td>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii</td></tr>
<tr><td>„Hormonoterapia”</td><td>„20”</td><td>„20”</td><td>☒</td><td>☐</td><td>„Chore nie kwalifikujące się do leczenia cyklibami i nie wymagające chemioterapii”</td></tr>
<tr><td>„HT + cyklib”</td><td>„55”</td><td>„30”</td><td>☐</td><td>☒</td><td></td></tr>
<tr><td>„Chemioterapia”</td><td>„20”</td><td>„20”</td><td>☐</td><td>☐</td><td>„Chore nie kwalifikujące się do leczenia cyklibami”</td></tr>
<tr><td>„Leczenie objawowe”</td><td>„5”</td><td>„5”</td><td>☒</td><td>☐</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</td><td colspan="6">„Nie widzę”.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</td><td colspan="6">„Nie”.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</td><td colspan="6">„Tak – chore z cukrzycą – w badaniu klinicznym ograniczono populację chorych do tych o dobrej kontroli cukrzycy mierzonej odsetkiem gl kowanej hemoglobiny”.</td></tr>
</table>

### 3.4.3. Opinie organizacji reprezentującej pacjentów

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej. Otrzymano opinię Pana prof. dr hab. n. med. Tadeusza Pieńkowskiego, Prezesa Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 11. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów**

| Reprezentant organizacji pacjentów/Pytania | Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski<br>Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi |
|---|---|
| **Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane z rakiem piersi i dynamiką jego przebiegu z punktu widzenia chorego.** | „Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Liczba nowych zachorowań i współczynniki zapadalności na ten nowotwór stale rosną. Niestety w Polsce, w odróżnieniu od innych krajów europejskich rosną również współczynniki umieralności. Jest to fatalne, wręcz tragiczne zjawisko. U około 10% chorych w Polsce rozpoznawania jest choroba w fazie uogólnienia. U chorych pierwotnie leczonych radykalnie nawrót nowotworu w ciągu 10 lat od tego leczenia występuje u co najmniej 30% chorych. Jest to zatem częsta choroba, a jej wyniki leczenia w Polsce są gorsze niż w innych krajach. Kobiety w Polsce boją się zachorować na ten nowotwór. Jego rozpoznanie wywołuje lęk przed śmiercią, depresję, zaburzenia koncentracji, bezsenność. Występuje również silny niepokój o los współmałżonków i dzieci. Zachorowanie na nowotwór wytwarza lęk przed wystąpieniem odrzucenia i stygmatyzacji. Chore na raka piersi i inne nowotwory obawiają się, że z powodu braku refundacji będą leczone gorzej niż w innych krajach europejskich. Wymienione objawy i zaburzenia dotyczą wszystkich chorych niezależnie od fazy choroby.<br>Dolegliwości somatyczne wynikają z zaawansowania i z toksyczności stosowanych metod leczenia. u chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu występować mogą bóle i zaburzenia czucia w okolicy operowanej. Nadal choć w mniejszej częstotliwości niż dawnej pojawia się obrzęk limfatyczny i zaburzenia czynności w stawie barkowym po stronie operowanej.<br>Najwięcej i najbardziej dotkliwych dolegliwości występuje u chorych w uogólnionej fazie choroby. W tej grupie chorych nasilony jest lęk przed śmiercią i depresja. Przerzuty do układu kostnego są częstym problemem w tej grupie chorych, i z tego powodu występują bóle, niedowłady, zaburzenia czucia. W bardzo istotny sposób wpływa to negatywnie na stan chorych. Przerzuty do płuc powodują duszność, kaszel, zwiększają prawdopodobieństwo infekcji. Wystąpienie zmian w wątrobie doprowadzić może do niewydolności tego narządu. W tej sytuacji systemowe leczenie przyczynowe może być przeciwskazane. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są bardzo złym czynnikiem rokowniczym. Towarzyszą im bóle głowy, uporczywe wymioty, występują zespoły neurologiczne. U dużej części chorych przerzuty występują jednocześnie w kilku lokalizacjach, co potęguje dolegliwości. Chore bardzo obawiają się kolejnej progresji choroby. Wszystkie chore z dużą nadzieją oczekują na pojawienie się nowych meteor leczenia. Metod skuteczniejszych i mniej toksycznych.<br>Przedstawiono tu jedynie najczęściej występujące modelowe zaburzenia.<br>Leczenie systemowe chorych na raka piersi wymaga częstych wizyt w ośrodku onkologicznym. Dla wielu chorych problemem są dojazdy i angażowanie innych osób do pomocy. Z każdym rodzajem leczenia związane jest ryzyko wystąpienia toksyczności. Ich rodzaj zależy od rodzaju leczenia i osobistej podatności. W przypadku klasycznej chemioterapii głównymi problemami są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Istnieją skuteczne metody zapobiegania i leczenia powikłań. Dużym zagrożeniem są dla tych chorych infekcje – wymagające często intensywnego leczenia szpitalnego. Nierozwiązanym problemem są powikłania narządowe takie jak polineuropatia, kardiotoksyczność, zaburzenia płodności i wiele innych.<br>Terapia lekami anty-HER2 jest bardzo skuteczna i mało toksyczna. Wiele chorych nie mających wskazań do stosowania tych leków zapytuje o możliwość takiego leczenia.<br>Leki o działaniu hormonalnym są odbierane jako wygodniejsze w stosowaniu, a toksyczność ich oceniana jest mniejsza.<br>Podsumowując, należy stwierdzić, że kobiety boją się zachorować na raka piersi. Te, które miały już nieszczęście zachorować obawiają się kolejnej progresji nowotworu i wyczerpania możliwości leczenia. Chore odczuwają silny lęk przed bólem, załamaniem życia rodzinnego i zawodowego.” |
| **Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.** | 1. „Wydłużenie życia;<br>2. Precyzja stosowania – znane czynniki predykcyjne i leczenie z nimi zgodne;<br>3. Większa skuteczność i mniejsza toksyczność;<br>4. Leczenie kolejnych rzutów choroby;<br>5. Kontrola objawów związanych z nowotworem;<br>6. Zapewnienie odpowiedniego czasu na udzielenie porady lub konsultacji do leczenia zgodnego z aktualnym stanem wiedzy” |
| **Inne uwagi** | „W mojej opinii alpelisyb w pełni załuguje na refundowanie. Leczenie tym preparatem musi być dostępne dla chorych leczonych uprzednio hormonalnie z udziałem inhibitorów CDK4/6. W przeciwnym razie lek ten w praktyce stosowany nie będzie, co będzie oczywistą szkodą dla chorych. Alpelisyb i inne inhibitory PIK3CAbędę zapewne odgrywać coraz większą rolę w leczeniu chorych na raka piersi i inne nowotwory. Mutacja aktywująca PIK3CA jest bowiem markerem odporności na chemioterapię i leki anty HER2. |

| Reprezentant organizacji pacjentów/Pytania | Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski<br>Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi |
|---|---|
| | Większość pytań w ankiecie ma charakter bardzo ogólny i mogła być tu jedynie przedstawiona w bardzo skrótowy sposób. W razie potrzeby jestem do Państwa dyspozycji.” |

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2021.82), do obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce terapii dla pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- należą:

- inhibitory CDK 4/6: abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)” (załącznik B do obwieszczenia);
- lekami ujętymi w katalogu otwartym obwieszczenia refundacyjnego (załącznik A do obwieszczenia): anastrozol, eksemestan, letrozol, octan medroksyprogesteronu, metotreksat, octan megestrolu, tamoksyfen, goserelina;
- chemioterapeutykami ujętymi w katalogu chemioterapii obwieszczenia refundacyjnego we wskazaniu rak piersi (załącznik C do obwieszczenia).

Szczegółowe dane przedstawione zostały w tabeli w Załączniku nr 8.

## 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|---|---|
| Fulwestrant (FLV) | „Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być aktualna praktyka kliniczna – tj. **opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję.**<br>W ramach wytycznych praktyki klinicznej pacjentom z zaawansowanym rakiem piersi zaleca się stosowanie hormonoterapii (fulwestrant, inh bitor aromatazy, rzadziej tamoksyfen) oraz hormonoterapii (inhibitor aromatazy lub fulwestrant) skojarzonej z jednym z inh bitorów CDK 4/6 (abemacykl b, palbocykl b lub rybocyklib). Z kolei pacjentom z obecnością mutacji PIK3CA zaleca się leczenie alpelisybem dodanym do fulwestrantu.<br>W terapii zaawansowanego raka piersi HR+, HER2-, PIK3CA+ po niepowodzeniu monoterapii hormonalnej oraz po przebytym leczeniu inhibitorem aromatazy komparatorem dla ALP + FLV jest FLV w monoterapii. Jest to opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowana i stosowana w Polsce w populacji docelowej.<br>Wnioskowana interwencja stanowi dodanie ALP do FLV, leku objętego aktualnie refundacją zgodnie z katalogiem chemioterapii (kat. C obwieszczenia refundacyjnego) w kodzie ICD-10 C.50. FLV ma jednak odmienny od pozostałej HTH (stosowane doustnie LTR, ANS, EXE, TMX) sposób podania (podanie dożylne wymagające wizyty ambulatoryjnej), co może wpływać na decyzję o jego stosowaniu w ścieżce terapeutycznej pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Należy także dodać, że populację docelową stanowią osoby, które przebyły wcześniej leczenie IA – zatem może u nich być preferowane leczenie o odmiennym mechanizmie działania niż zastosowane uprzednio (FLV zamiast innego niż wcześniej zastosowany IA). W związku z powyższym w pierwszej kolejności to właśnie terapia FLV stanowi komparator dla leczenia obejmującego dodanie ALP do FLV. Nie są natomiast komparatorami pozostałe refundowane w Polsce opcje, tj. IA, TMX oraz inhibitory CDK 4/6, ponieważ leki te nie będą rozważane i brane pod uwagę w ścieżce terapeutycznej pacjentek zakwalifikowanych do leczenia z udziałem FLV.<br>Ewerolimus skojarzony z eksemestanem jest jedną z opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, jednak ze względu na brak refundacji w Polsce nie stanowi on komparatora. Ponieważ chemioterapia dopuszczana jest przez wytyczne praktyki klinicznej jedynie w rzadkich, ściśle określonych przypadkach (masywne/objawowe przerzuty do narządów trzewnych), nie stanowi ona komparatora dla omawianej interwencji. Z kolei połączenie hormonoterapii z chemioterapią nie jest zalecane do stosowania u chorych z HR+ HER2- rakiem piersi, zatem ten rodzaj terapii skojarzonej także nie stanowi komparatora dla ALP + FLV.<br>Warto też dodać, że w toku oceny produktu leczniczego Piqray przez AOTMiT, w ramach opracowania przygotowanego w związku z utworzeniem Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, dokonano analizy dokumentu EPAR (ang. *European public assessment report*) opracowanego przez EMA, w którym FLV został uznany za zasadny komparator: *„EMA uznała za zasadny wybór komparatora w postaci fulwestrantu, opierając się na stanie sprawności pacjentów i niskim obciążeniu guzem, co zakwalifikowałoby większość pacjentów do dalszego leczenia hormonalnego zamiast chemioterapii. (…) Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, użyty w badaniu fulwestrant zastosowany w ramieniu kontrolnym badania jest komparatorem bez odniesienia się do skuteczności przy mutacji PIK3CA oraz jest finansowany w raku piersi w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ.””* | **Wybór zasadny.**<br>Niemniej jednak zdaniem Agencji powinny zostać uwzględnione także inne technologie (patrz komentarz pod tabelą). |

**Komentarz Agencji:**

Analizując wytyczne kliniczne oraz zapisy programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, zarówno aktualnego jak i uzgodnionego można zauważyć, że zastosowanie poszczególnych technologii i ich miejsce w terapii uwarunkowane jest m.in. uprzednio zastosowanym leczeniem.

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- z obecną mutacją PIK3CA po progresji lub nawrocie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy (IA). Uzgodniony program lekowy precyzuje, że alpelisyb miałby być zastosowany w I lub II linii leczenia systemowego.

Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wskazali, że w populacji docelowej stosowane są m.in. inhibitory CDK4/6 w połączeniu z hormonoterapią. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO 2021 standardem postępowania w I linii zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- są inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z leczeniem

hormonalnym i opcja ta jest aktualnie finansowana w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” (w tym także po zastosowaniu IA w terapii (neo)adjuwantowej). Zdaniem wytycznych ESMO 2021, monohormonoterapia w I linii powinna być zarezerwowana jedynie dla małej grupy chorych, u których nie można zastosować kombinacji z inhibitorami CDK4/6, np. ze względu na stan sprawności czy obecność chorób współistniejących. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, aktualną sytuację refundacyjną oraz opinie ekspertów, zdaniem Agencji inhibitory CDK4/6 (w połączeniu z hormonoterapią) także, obok FLV, stanowią technologię opcjonalną, w szczególności dotyczy to pacjentów bez uprzedniego leczenia tą grupą leków (czyli w I linii leczenia systemowego).

W ramach II linii leczenia zaawansowanego raka piersi w programie lekowym także dostępne są inhibitory CDK4/6 w połączeniu z IA/FLV. Jednak mając na względzie, że w praktyce stosowane są one głównie w I linii (wytyczne ESMO 2021), co potwierdzają również eksperci kliniczni, a obecne zapisy programu zezwalają na jednorazowe zastosowanie inhibitorów CDK4/6 w programie lekowym, należy uznać za zasadne przyjęcie FLV jako technologii opcjonalnej. Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego fulwestrant stosowany jest po niepowodzeniu hormonoterapii z udziałem IA w monoterapii lub skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6.

# 4. Ocena analizy klinicznej

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

## 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---|---|---|---|
| **Populacja** | Dorośli pacjenci (kobiety w stanie pomenopauzalnym i mężczyźni):<br>• z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi,<br>• z HER2-ujemnym (HER2-) rakiem piersi,<br>• z hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi (ER+ i/lub PR+),<br>• z obecną mutacją PIK3CA,<br>• będący po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inh bitora aromatazy. | Inne niż kryteria włączenia. | Brak uwag. |
| **Interwencja** | Alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. | Inne niż kryteria włączenia. | Brak uwag. |
| **Komparatory** | Fulwestrant w monoterapii. | Inne niż kryteria włączenia. | Brak uwag. |
| **Punkty końcowe** | • Przeżycie całkowite,<br>• progresja choroby,<br>• odpowiedź na leczenie,<br>• jakość życia,<br>• bezpieczeństwo terapii. | Inne niż kryteria włączenia. | Brak uwag. |
| **Typ badań** | • Badania kliniczne z randomizacją,<br>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),<br>• przeglądy systematyczne | • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,<br>• opisy pojedynczych przypadków,<br>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. | Brak uwag. |
| **Inne kryteria** | • Badania opubl kowane w języku angielskim lub polskim,<br>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,<br>• raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publ kacji pełnotekstowych. | Inne niż kryteria włączenia. | Brak uwag. |

### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase i The Cochrane Library (CENTRAL). Dodatkowo przeszukano: rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka piersi, strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Jako datę

wyszukiwania podano 15.01.2021. Aktualizacje wyszukiwania przeprowadzono 26.04.2021 r., 20.05.2021 r., oraz 15.10.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne:

- kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją **SOLAR-1**, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALP w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.
- badanie kliniczne bez grupy kontrolnej **BYLieve**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALP w skojarzeniu z FLV u kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja po poprzedniej terapii zawierającej inhibitor CDK4/6. W analizie uwzględniono kohortę pacjentów stosujących uprzednio inhibitor CDK4/6 skojarzony z inhibitorem aromatazy.
- badanie *Turner 2021*, którego celem była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa ALP + FLV w porównaniu ze standardowym leczeniem (SoC) stosowanym u pacjentów z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu inhibitora CDK4/6. Kohortę ALP+FLV badania stanowili pacjenci z badania klinicznego BYLieve. Kohortę standardowej terapii stanowili pacjenci zidentyfikowani w amerykańskiej bazie clinico-genomics (CGDB) którzy spełniali kryteria włączenia do badania BYLieve.

Ponadto, wnioskodawca uwzględnił 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo alpelisybu w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- z obecną mutacją PIK3CA:

- *Giuliano 2019,*
- *Shields 2020,*
- *Wang 2020.*

Wyniki włączonych przeglądów systematycznych zostały opisane w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

W ramach przeglądu zidentyfikowano dwa badania efektywności praktycznej:

- *Wang 2020a,*
- *Hester 2021.*

Wyniki włączonych badań efektywności rzeczywistej terapii przedstawiono w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| **SOLAR-1**<br>*André 2019*<br>Źródło finansowania:<br>**Novartis Pharmaceuticals** | **Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy**<br>Hipoteza: superiority<br>Interwencje:<br>ALP+FLV<br>• ALP: doustnie w dawce 300 mg (1 tabletka 200 mg oraz 2 tabletki 50 mg) codziennie w trakcie cyklu trwającego 28 dni, dopuszczalna redukcja dawki<br>• FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna<br>PLC+FLV<br>• PLC: doustnie w dawce 300 mg (1 tabletka 200 mg oraz 2 tabletki 50 mg) codziennie w trakcie cyklu trwającego 28 dni,<br>• FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna<br>Okres obserwacji:<br>Kohorta z mutacją PIK3CA:<br>• analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji (zakres): 20,0 mies. (10,7–33,3; cut-off: 12 czerwca 2018 roku),<br>• analiza finalna: mediana okresu obserwacji (zakres): 42,4 mies. (33,1–55,7), mediana okresu obserwacji dla OS (zakres): 30,8 mies. (0,4–53,4; cut-off: 23 kwietnia 2020 roku).<br>Kohorta bez mutacji PIK3CA:<br>• mediana okresu obserwacji: 7,4 mies. (0,1–16,4 mies., *cut-off*: 23 grudnia 2016 roku). | Kryteria włączenia:<br>• Kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni w wieku ≥18 lat;<br>• Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wyn k 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium);<br>• Zidentyf kowany status mutacji PIK3CA (obecna mutacja lub brak obecnej mutacji, potwierdzony przez laboratorium sponsora);<br>• Udowodniony nawrót lub progresja choroby;<br>• Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej litycznej zmiany w kościach;<br>• Nawrót z udokumentowaną progresją choroby w trakcie lub w ciągu 12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej przy braku HTH systemowej lub nawrót z progresją choroby >12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej oraz kolejna progresja w trakcie lub po 1 linii HTH systemowej lub nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi z progresją choroby w trakcie lub po 1 linii HTH systemowej;<br>• Nawrót lub progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii z zastosowaniem inh bitora aromatazy (LTR, ANS, EXE), przy czym nie musiał to być ostatni stosowany schemat leczenia;<br>• Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych;<br>• Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG;<br>• Zgoda na udział w badaniu<br>Liczba pacjentów<br>Kohorta z mutacją PIK3CA:<br>• ALP+FLV: 169<br>• PLC+FLV: 172<br>Kohorta bez mutacji PIK3CA:<br>• ALP+FLV: 115<br>• PLC+FLV: 116 | Pierwszorzędowy:<br>• Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA<br>Pozostałe (wybrane):<br>• Przeżycie całkowite (OS)<br>• Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2)<br>• Czas do pierwszej chemioterapii (TTC)<br>• Jakość życia w skali EORTC-QLQ-C30 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **BYLieve**<br>*Rugo 2021*<br>Źródło finansowania:<br>**Novartis Pharmaceuticals** | **Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy**<br>Interwencje:<br>ALP + FLV<br>• ALP: doustnie w dawce 300 mg codziennie w trakcie cyklu trwającego 28 dni, dopuszczalna redukcja dawki<br>• FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna<br>Okres obserwacji:<br>Druga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 11.7 mies. (*cut-off*: grudzień 2019 roku). | Kryteria włączenia:<br>• Kobiety w stanie po menopauzalnym lub przed menopauzalnym oraz mężczyźni w wieku ≥18 lat;<br>• Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+),<br>• Ujemny status genu HER2 (HER2-, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wyn k 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium);<br>• Zidentyf kowany status mutacji PIK3CA (obecna mutacja lub brak obecnej mutacji, potwierdzony przez laboratorium sponsora);<br>• Udokumentowana progresja nowotworu w trakcie lub po leczeniu skojarzonym inh bitorem CDK 4/6 + IA; Inhibitor CDK 4/6 + IA musi być ostatnim schematem leczenia przed włączeniem do badania;<br>• Nie więcej niż dwie (2) wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe w zaawansowanym raku piersi;<br>• Nie więcej niż jeden wcześniejszy schemat chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej (lub lokalnie zaawansowanej w przypadku pacjentów z kohorty C);<br>• Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej litycznej zmiany w kościach;<br>• Stan sprawności ≤2 wg ECOG;<br>• Poziom glikemii na czczo (FPG) ≤140 mg/dl (7,7 mmol/l) i hemoglobiny glikozylowanej (HbA1c) ≤6,4% (obowiązujące oba kryteria);<br>• Odpowiednia czynność szpiku kostnego, układu krzepnięcia, wątroby i nerek<br>Liczba pacjentów:<br>Kohorta A - po inhibitorze CDK4/6 + IA:<br>• 127<br>Kohorta B - po inhibitorze CDK4/6 + FLV (nieuwzględniona w analizie):<br>• 81 (na dzień 17 grudnia 2019)<br>Kohorta C - po systemowej chemioterapii lub terapii endokrynnej (nieuwzględniona w analizie):<br>1 (na dzień 17 grudnia 2019) | Pierwszorzędowy:<br>• Odsetek pacjentów z PFS (przeżyciem od momentu rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) w 6. miesiącu leczenia (ocena badacza),<br>Pozostałe (wybrane):<br>• Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacze<br>• PFS po następnej linii leczenia (PFS2)<br>• Odpowiedź na leczenie (w ocenie badacza)<br>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie<br>• Przeżycie całkowite<br>• Bezpieczeństwo |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Turner 2021* | **Retrospektywne badanie obserwacyjne**<br>Interwencje:<br>ALP + FLV<br>• zgodnie z badaniem BYLieve<br>SoC<br>• FLV (45%), inhibitory CDK4/6 (36%), chemioterapia (32%), ewerolimus (18%), letrozol (16%). Dawkowanie wg. zaleceń. | Kryteria włączenia:<br>Zgodne z Kohortą A z badania BYLieve<br>Liczba pacjentów:<br>Kohorta A z badania BYLieve:<br>• 120<br>Pacjenci zidentyfikowani w bazie CGDB:<br>• 95 | Pierwszorzędowy:<br>• Przeżycie wolne od progresji<br>Drugorzędowy:<br>• Odsetek pacjentów z PFS (przeżyciem od momentu rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) w 6. miesiącu leczenia |

**Tabela 15. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania SOLAR 1**

| Populacja | | | Mutacja PIK3CA | | Brak mutacji PIK3CA | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ALP + FLV | PLC + FLV | ALP + FLV | PLC + FLV |
| Liczebność grup | | | 169 | 172 | 115 | 116 |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | | | 63 (25–87) | 64 (38–92) | 62 (39–82) | 63 (32–88) |
| Płeć (% kobiet) | | | 99% | 100% | 100% | 100% |
| Rasa biała (%) | | | 69% | 63% | 71% | 60% |
| Stan sprawności wg ECOG (%) | 0 | | 66% | 66% | 73% | 68% |
| | 1 | | 33% | 34% | 26% | 32% |
| | Nieznany | | 1% | 1% | 1% | 0% |
| Rodzaj wcześniejszej terapii (%) | IA | | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | Inhibitor CDK4/6 | | 5% | 6% | 6% | 7% |
| | CTH | Ogółem | 60% | 62%[d] | 68% | 62% |
| | | Neoadiuwantowa | 15% | 17% | 17% | 20% |
| | | Adiuwantowa | 46% | 50% | 56% | 50% |
| | TMX | | 35% | 36% | 32% | 43% |
| Linia leczenia systemowego (%) | I linia | | 52% | 52% | 62% | 53% |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | II linia | | 47% | 48% | 37% | 46% |
| Status HTH* (%) | Pierwotna oporność na HTH | | 14% | 13% | 27% | 22% |
| | Wtórna oporność na HTH | | 71% | 74% | 57% | 56% |
| | Wrażliwość na HTH | | 12% | 11% | 14% | 17% |
| Liczba miejsc przerzutów (%) | 0 | | 0% | 1%[c] | 0% | 0% |
| | 1 | | 37% | 30% | 38% | 28% |
| | 2 | | 34% | 35% | 30% | 33% |
| | ≥3 | | 28% | 34% | 31% | 39% |
| Umiejscowienie przerzutów (%) | Piersi | | 1% | 2% | 4% | 3% |
| | Kości | Ogółem | 78% | 70% | 69% | 77% |
| | | Wyłącznie | 25% | 20% | 23% | 20% |
| | Narządy wewnętrzne | Ogółem | 55% | 58% | 57% | 64% |
| | | Wątroba | 29% | 31% | 36% | 31% |
| | | Płuca | 34% | 40% | 32% | 47% |
| | | Płuca lub wątroba | 50% | 50% | 49% | 48% |
| | | Inne | 2% | 1% | 1% | 3% |
| | Węzły chłonne | | 33% | 38% | 37% | 46% |
| | Inne miejsce | | 17% | 15% | 17% | 20% |

* Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu, dotyczącą wykluczania z badania pacjentów wrażliwych na HTH.

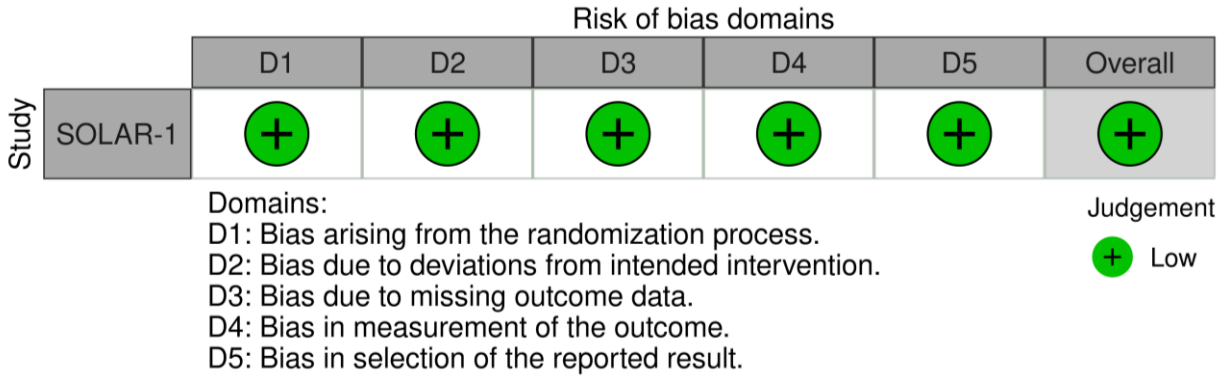
**Tabela 16. Charakterystyka pacjentów włączonych do kohorty A z badania BYLieve**

| **Populacja** | | **ALP + FLV (Kohorta A)** |
|---|---|---|
| Liczebność grupy | | 127 |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | | 58 (48–65) |
| Wiek pacjentów w latach (%) | <50 | 31% |
| | 50–65 | 44% |
| | ≥65 | 25% |

| | | |
|---|---|---|
| Płeć (% kobiet) | | 100% |
| Rasa biała (%) | | 64% |
| Potwierdzony status mutacji PIK3CA | | 95% |
| Status sprawności wg ECOG (%) | 0 | 62% |
| | 1 | 32% |
| | 2 | 2% |
| | Brak danych | 4% |
| Liczba poprzednich linii leczenia choroby przerzutowej (%) | 0 | 12% |
| | 1 | 70% |
| | 2 | 17% |
| | 3 | 2% |
| Liczba poprzednich linii HTH (%) | 0 | 12% |
| | 1 | 77% |
| | 2 | 11% |
| Status HTH (%) | Pierwotna oporność na HTH[e] | 21% |
| | Wtórna oporność na HTH[f] | 60% |
| | Wrażliwość na HTH[g] | 1% |
| Wcześniejsze leczenie FLV lub CTH w ramach I linii leczenia choroby przerzutowej | FLV | 0% |
| | CTH | 6% |
| Lokalizacja przerzutów (%) | Kości | 85% |
| | Wyłącznie kości | 19% |
| | Narządy wewnętrzne (ogółem) | 67% |
| | Płuca | 34% |
| | Wątroba | 46%[d] |
| | Inne narządy trzewne | 6% |
| | Węzły chłonne | 29% |
| | Skóra | 3% |
| | Piersi | 4% |
| | OUN | 2% |
| | Inne | 9% |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksach B.1. oraz B.5. do AKL wnioskodawcy.

### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy




**Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy zgodnie z Risk of Bias 2 [ROB2]**

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „W badaniu SOLAR 1 brał udział tylko 1 mężczyzna, niemniej jednak biorąc pod uwagę częstość występowania raka piersi wśród mężczyzn liczba ta odzwierciedla rzeczywistą liczebność mężczyzn, którzy mogą być poddawani leczeniu ALP + FLV."
- „Istnieje potencjalne ryzyko braku zachowania zaślepienia w badaniu, z uwagi na występowanie specyficznych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ALP + FLV. Warto jednak podkreślić, że analiza wyników badania odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli PFS, została przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję."
- „Brak odnalezionych badań efektywności rzeczywistej raportujących skuteczność interwencji dla większej liczby pacjentów (jedyne odnalezione badanie raportujące skuteczność obejmuje 8 pacjentów). Jest to prawdopodobnie spowodowane faktem niedawnej rejestracji analizowanego schematu przez FDA i EMA."

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Ze względu na wpływ inhibitorów PI3K na poziom glukozy w surowicy oraz skórę rzeczywiste efekt zaślepienia badaczy oraz pacjentów w badaniu SOLAR-1 jest niepewny.

### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

**Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Analiza dostarcza ograniczonych dowodów na skuteczność terapii alpelisibem w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji pacjentów uprzednio stosujących inhibitory CDK4/6. Do badania SOLAR-1 włączono 20 pacjentów po terapii CDK4/6, z czego 9 do grupy alpelisibu (kohorta z mutacją PIK3CA). Jedyne dostępne dowody pochodzą z badania BYLieve, jednak konstrukcja badania nie pozwala na określenie wpływu fulwestrantu na wyniki. Ponadto, badanie BYLieve nie zakładało grupy kontrolnej. Porównanie wyników z badania BYLieve z RWD przedstawione w publikacji Turner 2021 jest ograniczonej jakości ze względu na niewielki rozmiar dopasowanych populacji oraz dopasowanie na podstawie nielicznych czynników.

# 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

## 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania SOLAR-1

**Tabela 17. Analiza przeżycia dla porównania ALP+FLV vs PLC+FLV z badania SOLAR-1**

| Punkt końcowy | Mediana follow-up w miesiącach (zakres) | ALP + FLV (N = 169) | | PLC + FLV (N = 172) | | HR (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mediana (95% CI) | n | Mediana (95% CI) | |
| **PFS (w ocenie badaczy)** | **20.0 (10.7; 33.3)** | **b.d.** | **11.0 (7.5; 14.5)** | **b.d.** | **5.7 (3.7; 7.4)** | **0.65 (0.50; 0.85)** |
| **PFS (w ocenie niezależnej komisji** | **20.0 (10.7; 33.3)** | **43** | **11.1 (7.3; 16.8)** | **63** | **3.7 (2.1; 5.6)** | **0.48 (0.32; 0.71)** |
| OS | 30.8 (0.4; 53.4) | 87 | 39.3 (34.1; 44.9) | 94 | 31.4 (26.8; 41.3) | 0.86 (0.64; 1.15) |
| PFS2* (analiza eksploracyjna) | 42.4 (33.1; 55.7) | 118 | 22.8 (18.5; 26.3) | 126 | 18.2 (12.8; 22.2) | 0.80 (0.62; 1.03) |
| **TTC^ (analiza eksploracyjna)** | **42.4 (33.1; 55.7)** | **95** | **23.3 (15,2; 28,4)** | **109** | **14.8 (10.5; 22.6)** | **0.72 (0.54; 0.95)** |

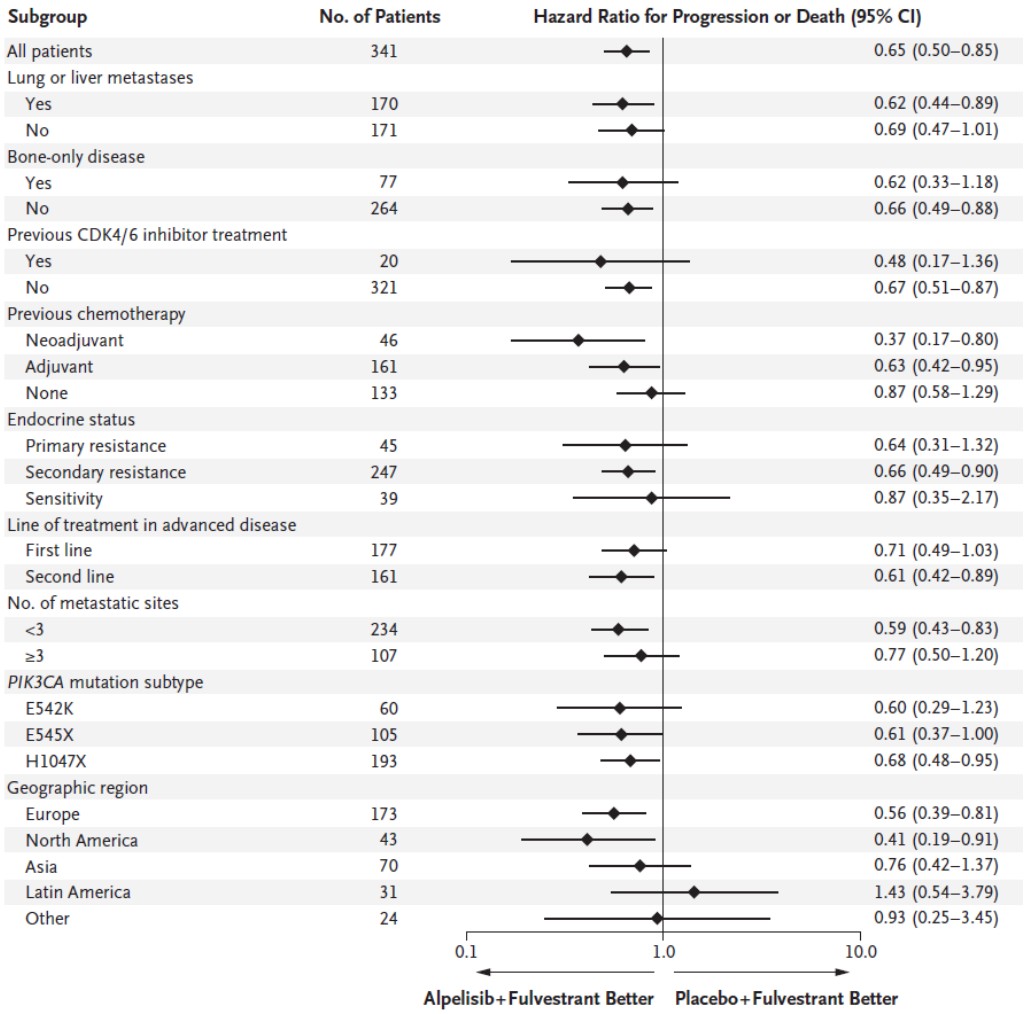
* - Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii systemowej rozpoczętej po zaprzestaniu terapii ocenianej w badaniu lub do zgonu z jakiegokolwiek powodu. ^ - Czas do pierwszej chemioterapii (TTC)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

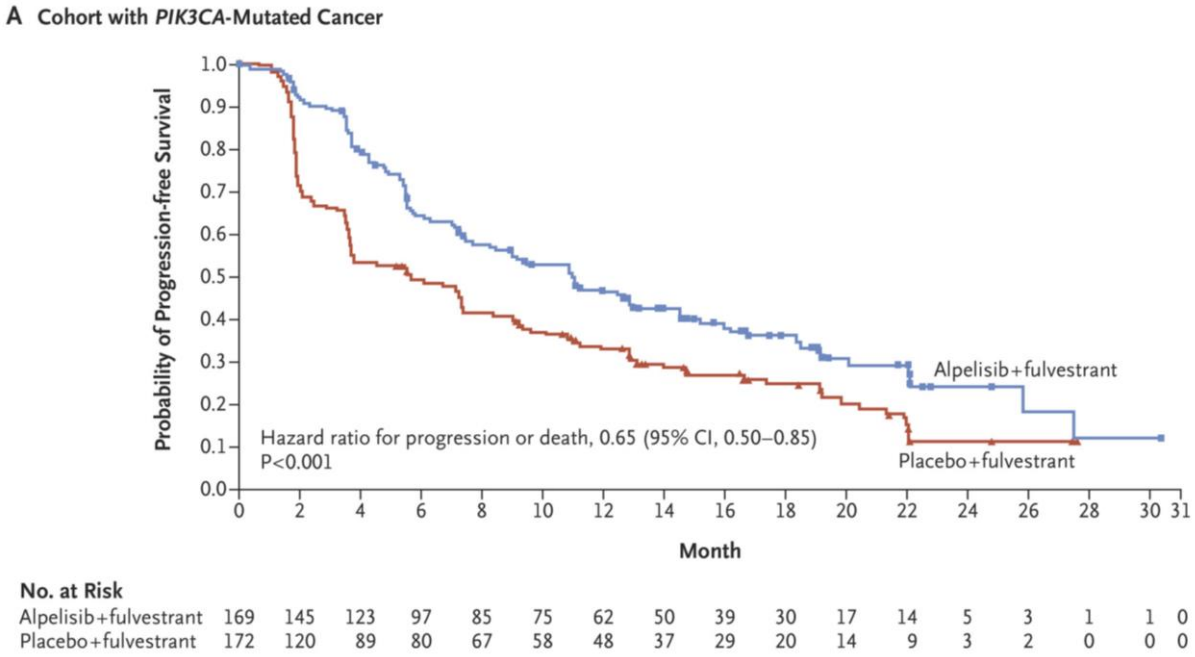
Mediana czasu obserwacji od randomizacji do odcięcia danych dla analizy PFS w kohorcie ze stwierdzoną mutacją PIK3CA wyniosła 20.0 miesięcy (zakres: 10.7; 33.3). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11.0 miesięcy (95% CI: 7.5; 14.5) w grupie alpelisybu w porównaniu do 5.7 miesięcy (95% CI: 3.7; 7.4) w grupie placebo (HR=0.65; 95% CI: 0.50; 0.85), stwierdzono istotność statystyczną różnicy.

W zaślepionej ocenie niezależnej komisji mediana PFS wyniosła 11.1 miesięcy (95% CI: 7.3; 16.8) wśród 85 pacjentów z grupy alpelisybu w porównaniu do 3.7 miesięcy (95% CI: 2.1; 5.6) wśród 88 pacjentów w grupie placebo (HR=0.48; 95% CI: 0.32; 0.71), różnica była istotna statystycznie.

Analiza PFS zgodnie ze kryteriami stratyfikacji i czynnikami demograficznymi wykazała spójne wyniki w predefiniowanych warstwach. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1.1. AKL wnioskodawcy.




**Rysunek 3. Analiza w predefiniowanych warstwach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1 (mediana follow-up: 20.0 miesięcy)**



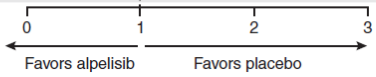

**Rysunek 4. [A] Wykres estymat Kaplan-Meier przeżycia wolnego do progresji (PFS) w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1 (mediana follow-up: 20.0 miesięcy)**

Przeżycie całkowite (OS)

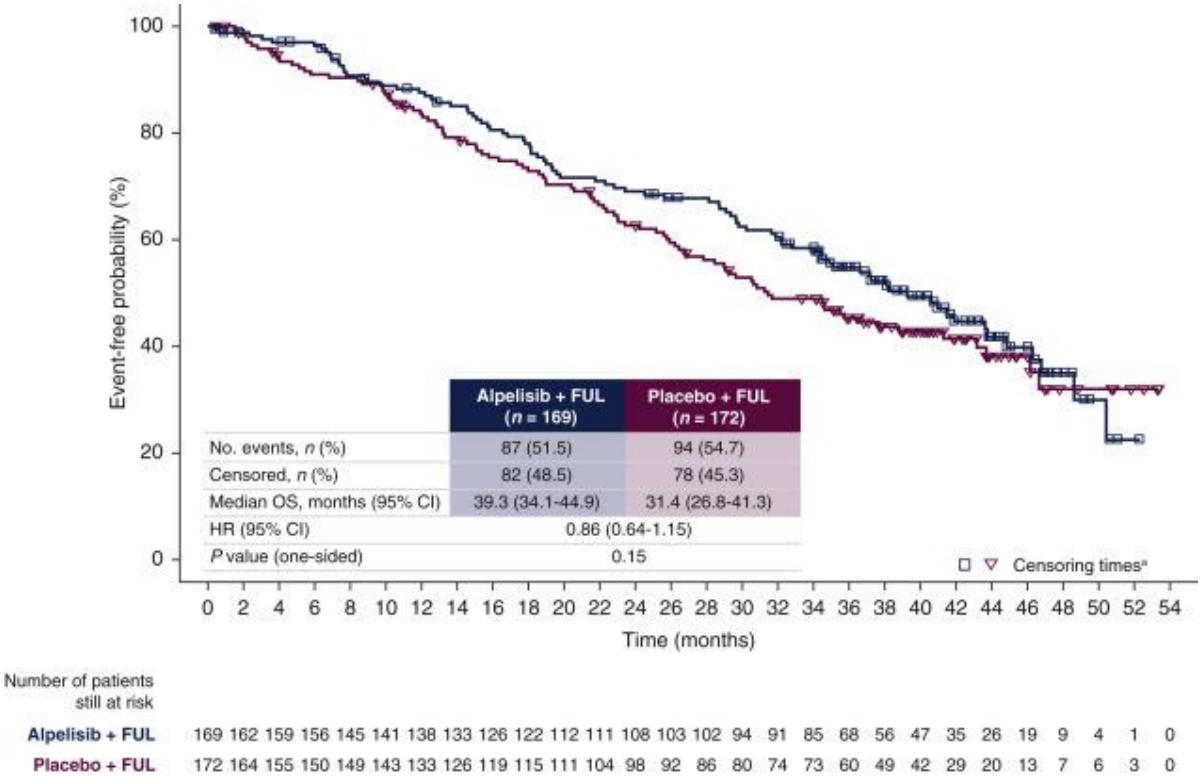
Do daty odcięcia, stwierdzono 181 zgonów: 87 w grupie alpelisybu oraz 94 w grupie placebo. Mediana follow-up dla OS (zdefiniowana jako czas od randomizacji do zgonu lub cenzorowania) wyniosła 30.08 miesięcy (zakres, 0.4-53.4). Mediana przeżycia całkowitego w kohorcie pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA wyniosła 39.9 miesięcy (95% CI: 34.1;44.9) w grupie alpelisybu w porównaniu do 31.4 miesięcy (95% CI: 26.8;41.3) w grupie placebo (HR=0.86; 95% CI: 0.64;1.15), nie stwierdzono istotności statystycznej różnicy.

Analiza OS zgodnie ze kryteriami stratyfikacji i czynnikami demograficznymi wykazała spójne wyniki w predefiniowanych warstwach. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1.1.1. AKL wnioskodawcy.

| Subgroup | | No. of patients | No. patients with events | Hazard ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| All subjects | | 341 | 181 | 0.86 (0.64-1.15) |
| Lung/liver metastases | Yes | 170 | 105 | 0.68 (0.46-1.00) |
| | No | 171 | 76 | 1.18 (0.74-1.86) |
| Bone-only disease | Yes | 77 | 31 | 1.74 (0.83-3.68) |
| | No | 264 | 150 | 0.76 (0.55-1.06) |
| Prior CDK4/6 inhibitor treatment | Yes | 20 | 16 | 0.67 (0.21-2.18) |
| | No | 321 | 165 | 0.87 (0.64-1.18) |
| ER status | Positive | 339 | 180 | 0.86 (0.64-1.16) |
| PgR status | Positive | 252 | 131 | 0.78 (0.55-1.11) |
| | Negative | 84 | 46 | 1.07 (0.58-1.99) |
| ER and PgR status | Both positive | 250 | 130 | 0.79 (0.55-1.12) |
| | Positive - negative | 84 | 46 | 1.07 (0.58-1.99) |
| Line of advanced anticancer treatment | First line | 177 | 90 | 0.78 (0.51-1.19) |
| | Second line | 161 | 88 | 0.93 (0.61-1.43) |
| Endocrine status | Primary resistance | 45 | 31 | 0.62 (0.29-1.35) |
| | Secondary resistance | 246 | 134 | 0.92 (0.65-1.29) |
| | Sensitive | 39 | 9 | 0.82 (0.22-3.14) |
| ECOG status | 0 | 225 | 108 | 0.86 (0.59-1.27) |
| | 1 | 114 | 73 | 0.77 (0.47-1.23) |




**Rysunek 5. Analiza w predefiniowanych warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1 (mediana follow-up: 30.8 miesięcy)**



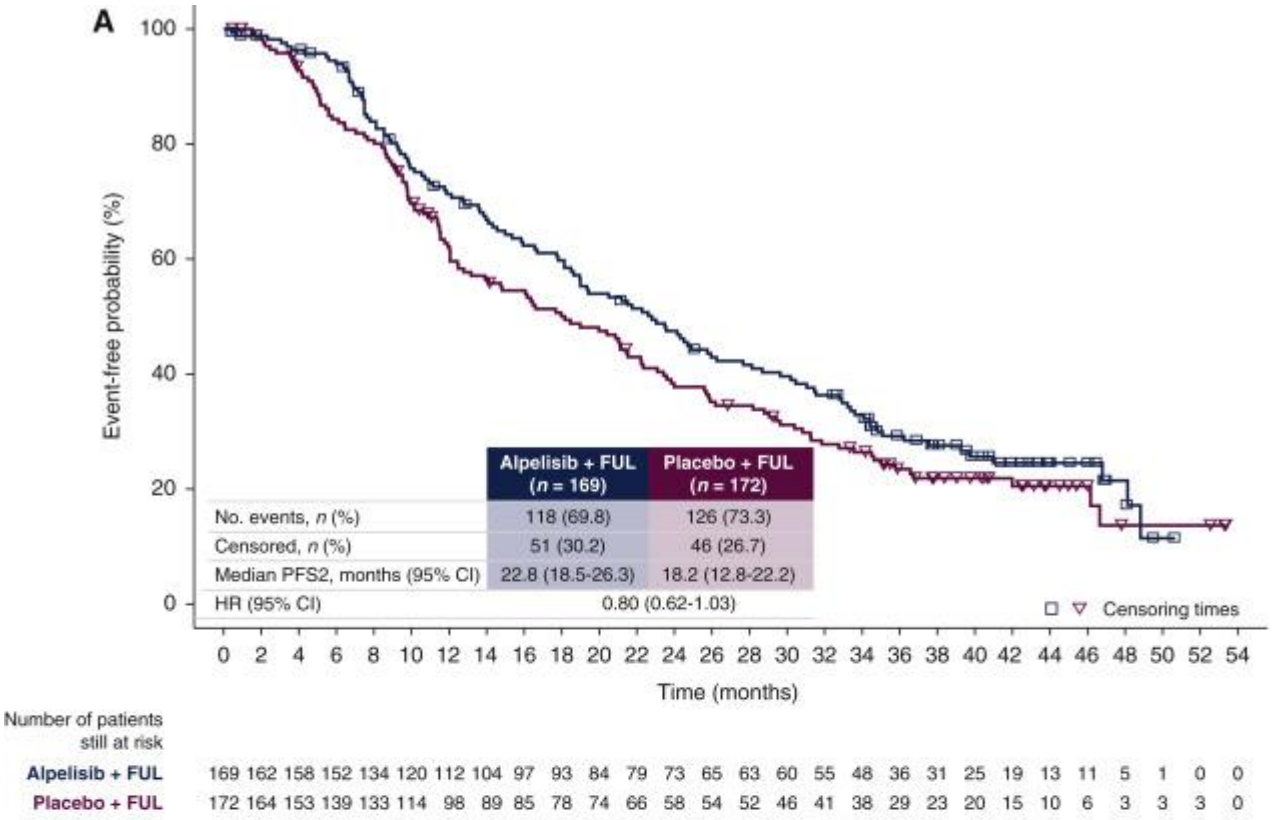

**Rysunek 6. Wykres estymat Kaplan-Meier przeżycia całkowitego (OS) w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1 (mediana follow-up: 30.8 miesięcy)**

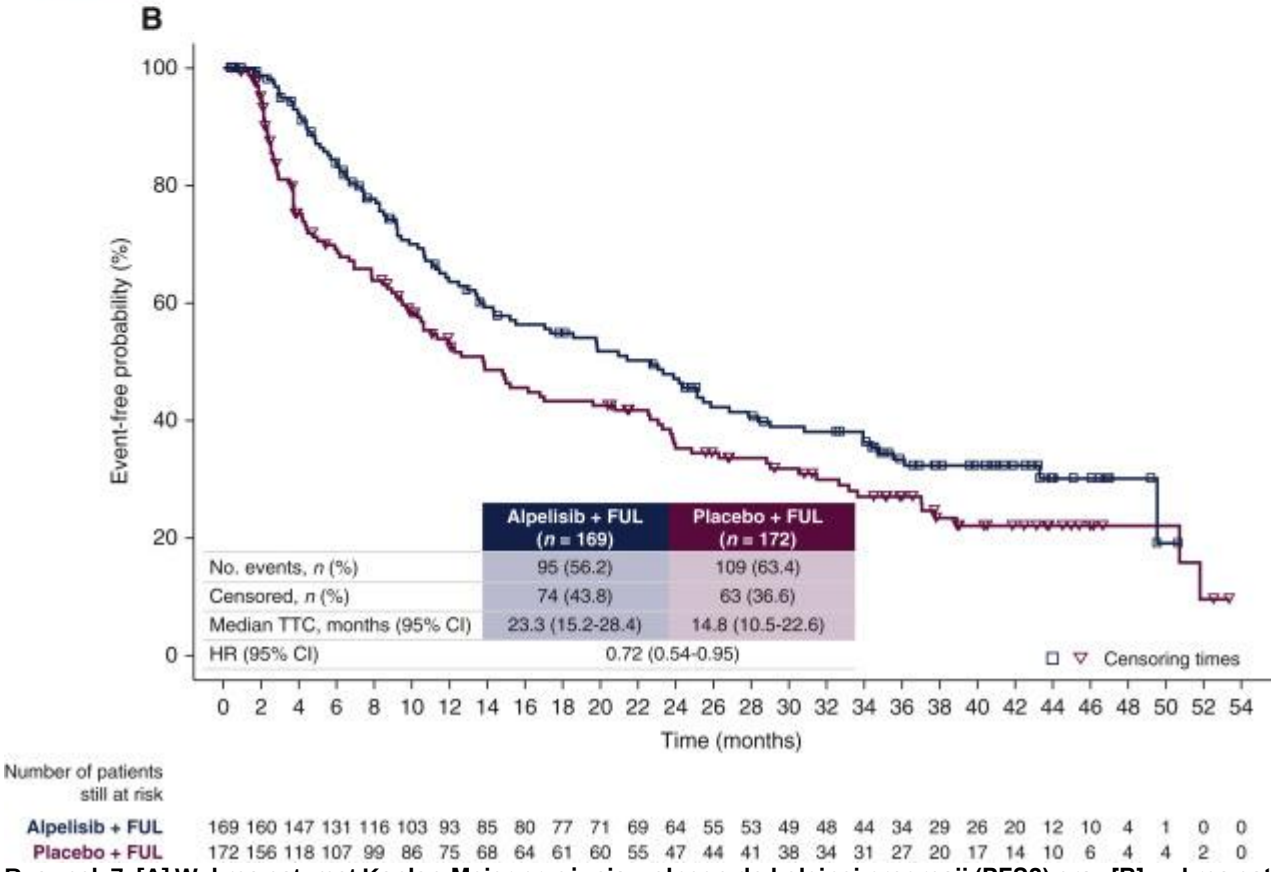
Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2)

Mediana czasu obserwacji do odcięcia danych wyniosła 42.4 miesiące (zakres: 33.1; 55.7). Do daty odcięcia, stwierdzono 224 progresji w trakcie kolejnej terapii po zaprzestaniu przyjmowania terapii w badaniu: 118 w grupie alpelisybu oraz 126 w grupie placebo. W analizie eksploracyjnej mediana PFS2 w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA wyniosła 22.8 miesięcy (95% CI: 18.5; 26.3) w grupie alplisibu w porównaniu do 18.2 miesięcy (95% CI: 12.8; 22.2) w grupie placebo (HR=0.80; 95% CI: 0.62;1.03).

Czas do pierwszej chemioterapii (TTC)

W analizie eksploracyjnej, do daty odcięcia, 95 pacjentów w grupie alpelisybu oraz 109 pacjentów w grupie placebo otrzymało pierwszą chemioterapię. Mediana TTC wyniosła 23.3 miesiące (95% CI: 15.2; 28.4) w grupie alpelisybu w porównaniu do 14.8 miesięcy (95% CI: 10.5; 22.6) w grupie placebo (HR=0.72; 95% CI: 0.54; 0.95).




**Rysunek 7. [A] Wykres estymat Kaplan-Meier przeżycia wolnego do kolejnej progresji (PFS2) oraz [B] wykres estymat Kaplan-Meier czasu do pierwszej chemioterapii w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1 (mediana follow-up: 42.4 miesięcy)**

**Tabela 18. Ocena najlepszej odpowiedzi (wg. oceny badaczy) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w kohorcie z mutacją PIK3CA z badania SOLAR-1**

| Odpowiedź | ALP+FLV | PLC+FLV |
|---|---|---|
| **Wszyscy pacjenci** | **N = 169** | **N = 172** |
| **Potwierdzona najlepsza ogólna odpowiedź – n (%)** | | |
| Odpowiedź całkowita | 1 (0.6) | 2 (1.2) |
| Odpowiedź częściowa | 44 (26.0) | 20 (11.6) |
| Stabilna choroba | 58 (34.3) | 63 (36.6) |
| Żadna z: odpowiedź całkowita, progresująca choroba | 38 (22.5) | 25 (14.5) |
| Progresująca choroba | 16 (9.5) | 53 (30.8) |
| Nieznany status | 12 (7.1) | 9 (5.2) |
| **Ogólna odpowiedź** | | |
| n | 45 | 22 |
| % (95% CI) | 26.6 (20.1–34.0) | 12.8 (8.2–18.7) |
| **Korzyść kliniczna*** | | |
| N | 104 | 78 |
| % (95% CI) | 61.5 (53.8–68.9) | 45.3 (37.8–53.1) |
| **Pacjenci z wyjściowo mierzalną chorobą** | **N=104** | **N=78** |
| **Potwierdzona najlepsza ogólna odpowiedź – n (%)** | | |
| Odpowiedź całkowita | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| Odpowiedź częściowa | 44 (34.9) | 20 (14.7) |
| Stabilna choroba | 58 (46.0) | 63 (46.3) |
| Progresująca choroba | 13 (10.3) | 45 (33.1) |
| Nieznany status | 10 (7.9) | 6 (4.4) |
| **Ogólna odpowiedź** | | |
| n | 45 | 22 |
| % (95% Ci) | 35.7 (27.4–44.7) | 16.2 (10.4–23.5) |
| **Korzyść kliniczna^** | | |
| n | 72 | 60 |
| % (95% Ci) | 57.1 (48.0–65.9) | 44.1 (35.6–52.9) |

* - definiowana jako odpowiedź ogólna, odpowiedź częściowa lub stabilna choroba trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak całkowitej odpowiedzi oraz brak progresji choroby trwający co najmniej 24 tyg.; ^ - w populacji pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania definiowana jako całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub stabilna choroba trwająca co najmniej 24 tyg.

Odpowiedź na leczenie

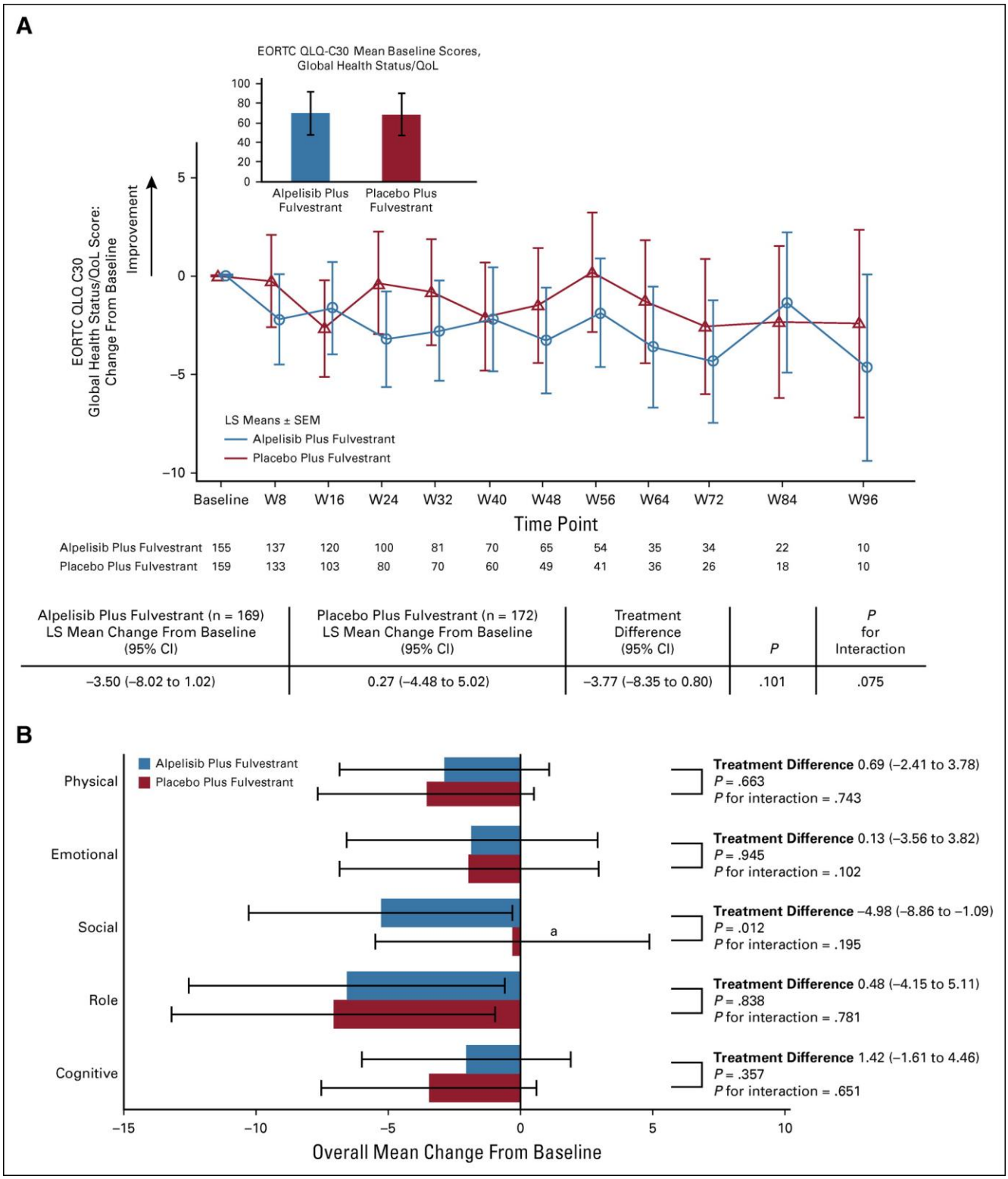
W całej kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA odpowiedź stwierdzono u 45 pacjentów (26.6%; 95% CI: 20.1; 34) z grupy alpelisybu w porównaniu do 22 pacjentów (12.8%; 95% CI: 8.2; 18.7) w ramieniu kontrolnym. Korzyść kliniczną stwierdzono u 104 pacjentów (61.5%; 95% CI: 53.8; 68.9) w grupie alpelisybu oraz u 78 pacjentów (45.3%; 95%CI: 37.8; 53.1) w grupie placebo.

W subpopulacji pacjentów z mierzalną chorobą odpowiedź stwierdzono u 45 pacjentów (35.7 %; 95% CI: 27.4; 44.7) z grupy alpelisybu w porównaniu do 22 pacjentów (16.2 %; 95% CI: 10.4; 23.5) w grupie placebo. Korzyść kliniczną stwierdzono u 72 pacjentów (57.1%; 95% CI: 48.0; 65.9) w grupie alpelisybu oraz u 60 pacjentów (44.1%; 95%CI: 35.6; 52.9) w grupie placebo.

Jakość życia (EORTC-QLQ-C30)

Średnia zmiana wyników względem wartości początkowej w ocenie ogólnej jakości życia w skali Global Health Status/QoL wyniosła w grupie ALP+FLV -3.50 (95% CI: −8.02; 1.02), zaś w grupie PLC+FLV 0.27 (95% CI: −4.48; 5.02), przy czym ujemna zmiana wskazuje na pogorszenie jakości życia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami (-3.77; 95% CI: -8.35; 0.80).

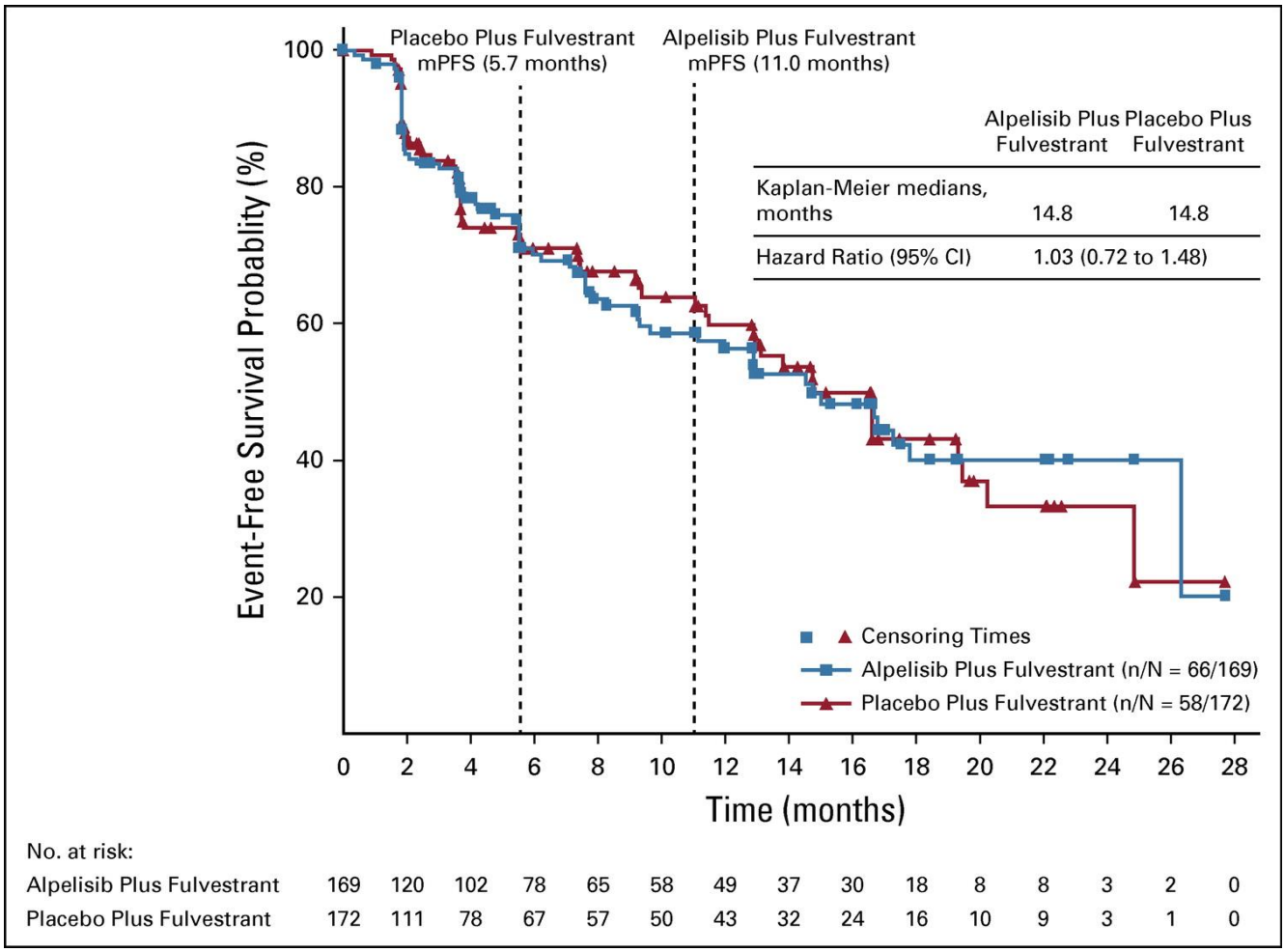
Dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia z badania SOLAR-1 przedstawiono w rozdziale 4.1.6. AKL wnioskodawcy.




**Rysunek 8. [A] Zmiany w wyniku w skali jakości życia EORTC QLQ-C30 Global Health Status [B] ogólna średnia zmiana w wyniku EORTC QLQ-C30 Globl Health Scale w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1**

Czas do pogorszenia stanu zdrowia (TTD)

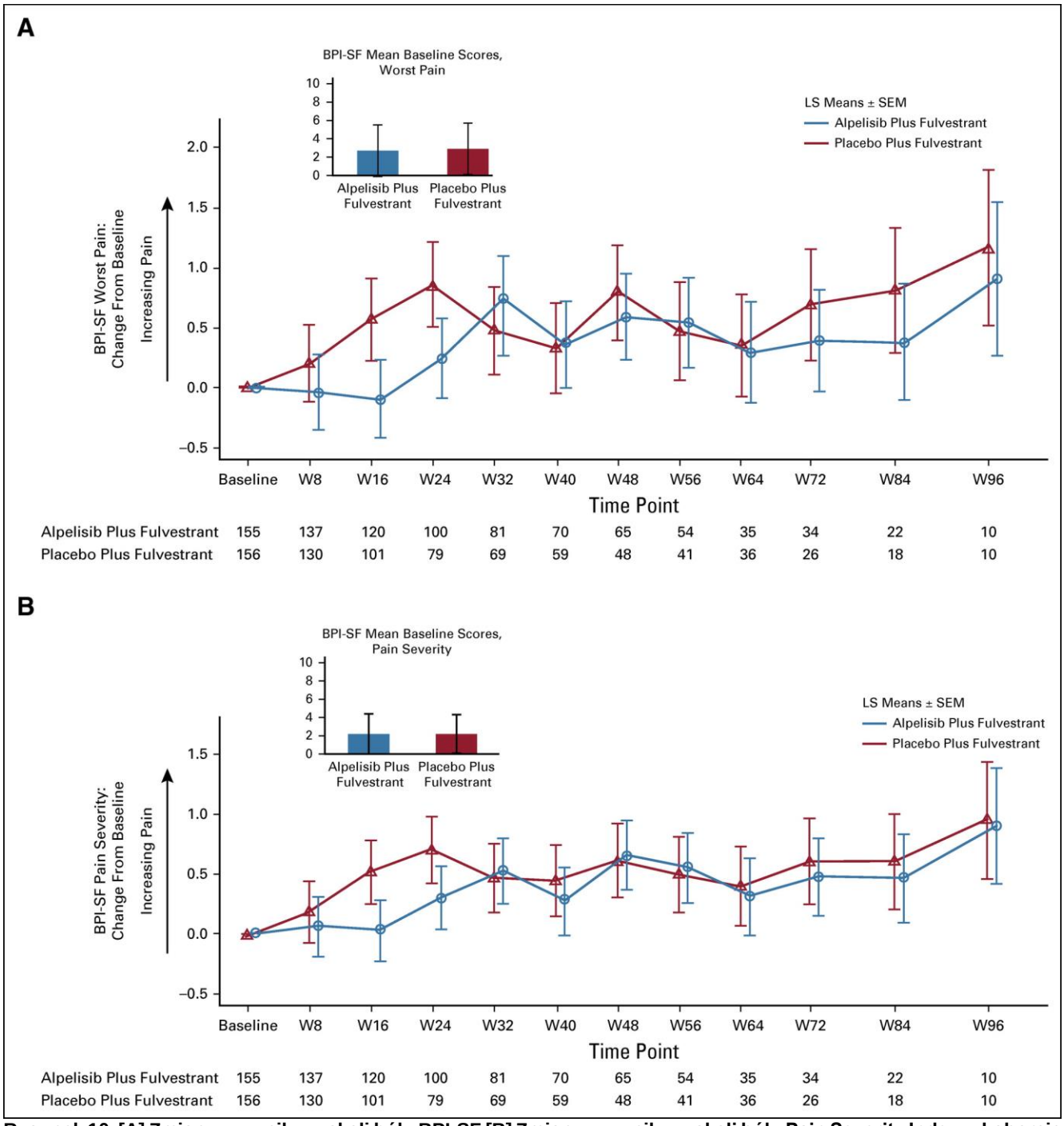
Mediana czasu do pogorszenia stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej wyniosła 14.8 miesięcy w obu grupach (HR=1.03; 95% CI: 0.72; 1.48).




**Rysunek 9. Wykres estymat Kaplan-Meier czasu do pogorszenia wyniku EORTC Global Health Status/QoL o 10% w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1**

Ocena nasilenia bólu (BPI-SF)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami alpelisybu i placebo w zakresie zmiany wyników w skali BPI-SF, zarówno w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu, jak i w zakresie wskaźnika ciężkości bólu.




**Rysunek 10. [A] Zmiany w wyniku w skali bólu BPI-SF [B] Zmiany w wyniku w skali bólu Pain Severity Index w kohorcie z mutacją PIK3CA badania SOLAR-1**

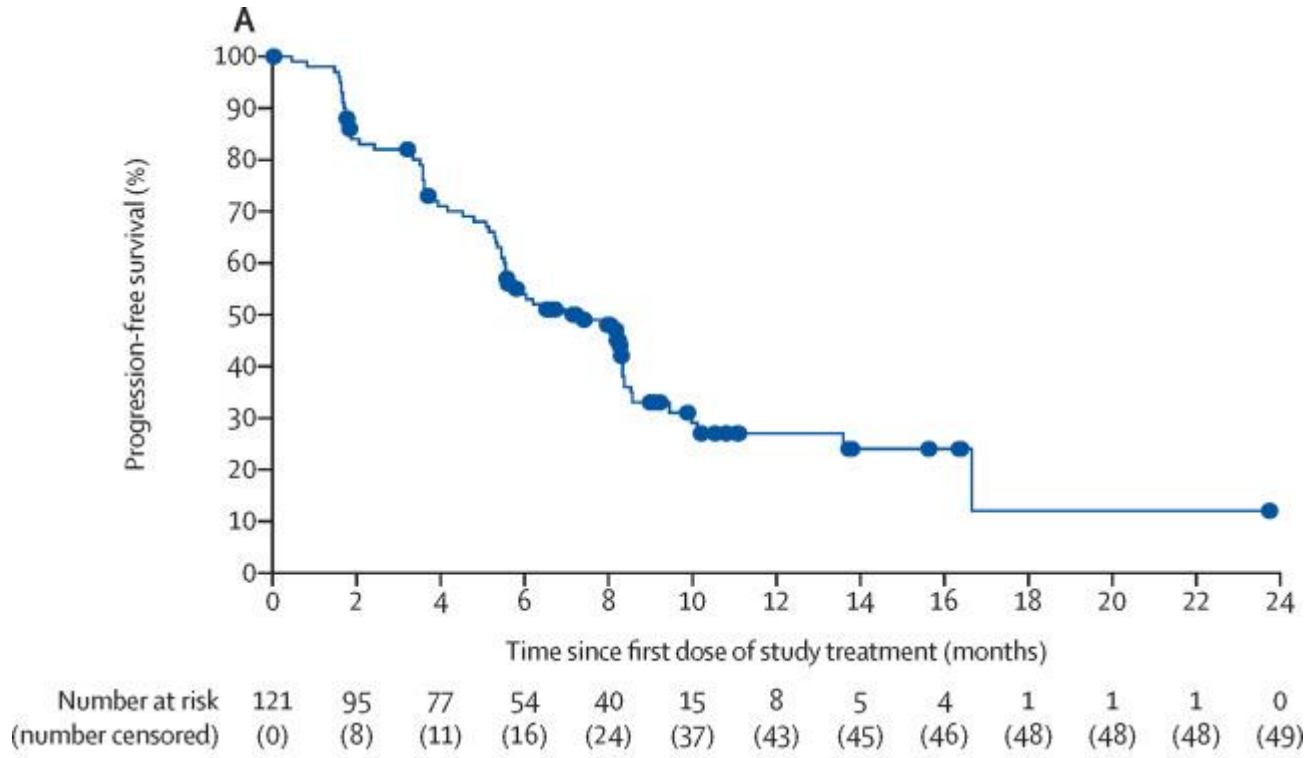
## 4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania BYLieve

**Tabela 19. Analiza przeżycia w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy.**

| Punkt końcowy | Mediana follow-up w miesiącach (IQR) | ALP + FLV (N = 121) | |
|---|---|---|---|
| | | n | Mediana (95% CI) |
| PFS | 11.7 (8.5; 15.9) | 72 | 7.3 (5.6; 8.3) |
| OS | 11.7 (8.5; 15.9) | 25 | 17.3 (17.2; 20.7) |

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

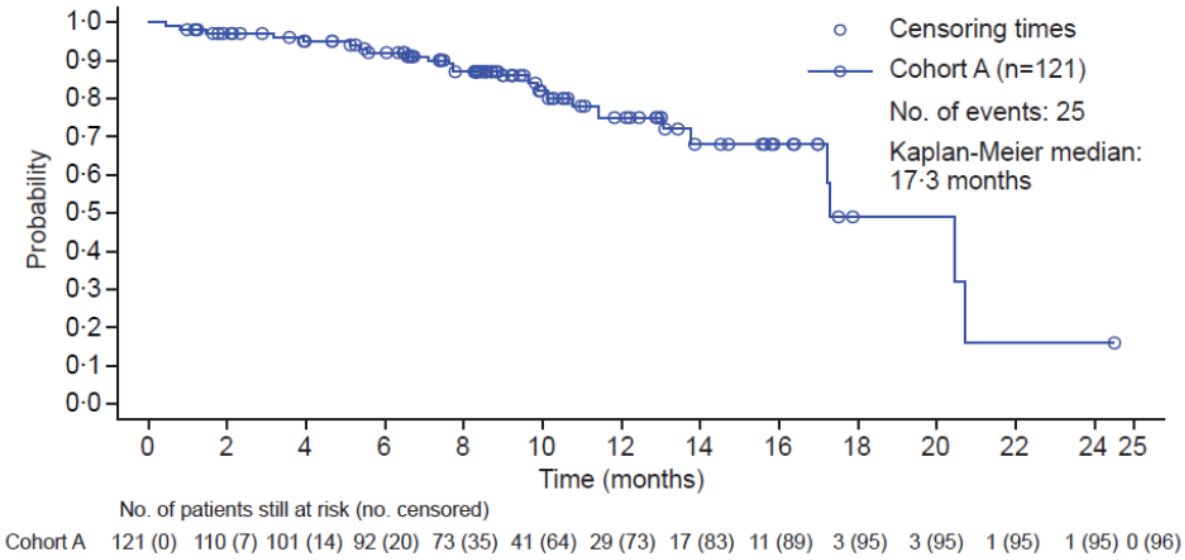
Mediana czasu obserwacji od randomizacji do odcięcia danych dla analizy PFS w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy wyniosła 11.7 miesięcy (zakres: 8.5; 15.9). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7.3 miesięcy (95% CI: 5.6; 8.3).




**Rysunek 11. [A] Wykres estymaty Kaplan-Meier przeżycia wolnego do progresji (PFS) w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy badania BYLieve (mediana follow-up: 11.7 miesięcy)**

Przeżycie całkowite (OS)

Do daty odcięcia, stwierdzono 25 zgonów (mediana follow-up wyniosła 11.7 miesięcy) . Mediana przeżycia całkowitego w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy wyniosła 17.3 miesięcy (95% CI: 17.2; 20.7).




**Rysunek 12. Wykres estymaty Kaplan-Meier przeżycia całkowitego (OS) w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy badania BYLieve (mediana follow-up: 11.7 miesięcy)**

**Tabela 20. Ocena najlepszej odpowiedzi (wg. oceny badaczy) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy z badania BYLieve**

| **Odpowiedź** | **ALP+FLV** |
|---|---|
| **Wszyscy pacjenci** | **N = 121** |
| Odpowiedź całkowita | 0 |
| Odpowiedź częściowa | 12 (17%) |
| Stabilna choroba | 55 (45%) |
| Żadna z: odpowiedź całkowita, progresująca choroba | 16 (13%) |
| Progresująca choroba | 14 (12%) |
| Nieznany status | 14 (12%) |
| **Ogólna odpowiedź** | |
| n | 21 |
| % (95% Ci) | 17% (11; 25) |
| **Korzyść kliniczna*** | |
| n | 55 |
| % (95% Ci) | 45% (36; 55) |
| **Pacjenci z wyjściowo mierzalną chorobą** | **N=100** |
| Odpowiedź całkowita | 0 |
| Odpowiedź częściowa | 21 (12%) |
| Stabilna choroba | 55 (55%) |
| Progresująca choroba | 11 (11%) |
| Nieznany status | 13 (13%) |
| **Ogólna odpowiedź** | |
| n | 21 |
| % (95% Ci) | 21% (14; 30) |
| **Korzyść kliniczna^** | |
| n | 42 |
| % (95% Ci) | 42% (32; 52) |

* - definiowana jako odpowiedź ogólna, odpowiedź częściowa lub stabilna choroba trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak całkowitej odpowiedzi oraz brak progresji choroby trwający co najmniej 24 tyg.; ^ - w populacji pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania definiowana jako całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub stabilna choroba trwająca co najmniej 24 tyg.

Odpowiedź na leczenie

W całej kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy odpowiedź stwierdzono u 21 pacjentów (17%; 95% CI: 11; 25). Korzyść kliniczną stwierdzono u 55 pacjentów (15%; 95% CI: 36; 55).

W subpopulacji pacjentów z mierzalną chorobą odpowiedź stwierdzono u 21 pacjentów (21%; 95% CI: 14; 430). Korzyść kliniczną stwierdzono u 42 pacjentów (42%; 95% CI: 32; 52).

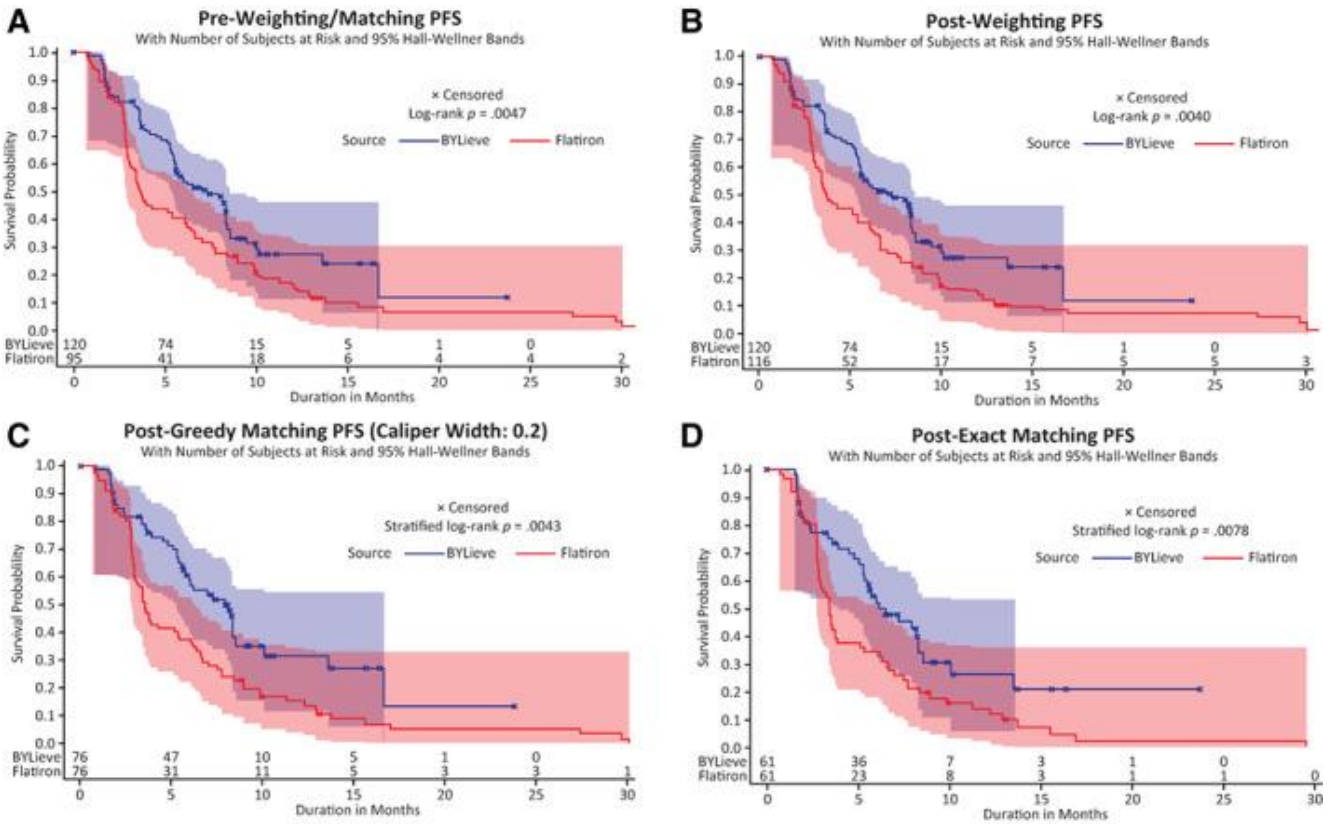
### 4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania Turner

**Tabela 21. Analiza przeżycia dla porównania ALP+FLV vs SoC z badania Turner 2021**

| Punkt końcowy | ALP + FLV | SOC | P value |
|---|---|---|---|
| | Mediana (95% CI) | | |
| Przed dostosowaniem | N = 120 | N = 95 | - |
| PFS | 7.3 (5.6; 8.3) | 3.6 (3.1; 6.1) | 0.005 |
| Po dostosowaniu metodą szans | N = 120 | N = 116 | - |
| PFS | 7.3 (5.3; 9.2) | 3.7 (2.2; 5.3) | 0.004 |
| Po dostosowaniu metodą najbliższego sąsiada | N = 76 | N = 76 | - |
| PFS | 8.0 (5.6; 8.6) | 3.5 (3.0; 5.4) | 0.004 |
| Po dokładnym dostosowaniu | N = 61 | N = 61 | - |
| PFS | 6.5 (5.3; 8.3) | 3.4 (2.9; 3.9) | 0.008 |

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W porównaniu ALP+FLV (z kohorty pacjentów uprzednio stosujących inhibitory CDK4/6 skojarzone z inhibitorami aromatazy z badania BYLieve) z SoC (z rejestru CGDB) wykazano istotne statystycznie różnice zarówno w populacji nie dopasowanej, jak i w populacjach dopasowanych (dla każdej z metod dopasowania).




**Rysunek 13. Wykres estymat Kaplan-Meier przeżycia wolnego od progresji (PFS) vs. real-world PFS [A] niedopasowanych danych [B] dopasowanych na podstawie szans (ang. weighting by odds) [C] dopasowanych metodą najbliższego sąsiada (ang. post-greedy nearest neighbor) [D] po dokładnym dopasowaniu (ang. exact matching)**

## 4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania SOLAR-1

**Tabela 22. Zdarzenia niepożądane ogółem zaraportowane w badaniu SOLAR-1 (analiza finalna) – cała populacja badana**

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | RR [95% CI]* | NNH [95% CI]* |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | n/N (%) | | |
| AE ogółem | 282/284 (99%) | 267/287 (93%) | 1.07 [1.03; 1.10] | 15 [10; 31] |
| AE 3. stopnia | 187/284 (66%) | 90/287 (31%) | 2.10 [1.74; 2.54] | 2 [2; 3] |
| AE 4. stopnia | 35/284 (12%) | 17/287 (6%) | 2.08 [1.19; 3.63] | 15 [9; 58] |
| AE prowadzące do zaprzestania terapii | 75/284 (26%) | 16/287 (6%) | 4.74 [2.83; 7.92] | 4 [3; 6] |

* - Obliczenia własne wnioskodawcy

**Tabela 23. Najczęstsze (≥20%) zdarzenia niepożądane zaraportowane w badaniu SOLAR-1 (analiza finalna) - cała populacja badana**

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3. stopnia | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ALP + FLV. n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI]* | NNH [95% CI]* | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI]* | RD/NNH [95% CI]* |
| Hiperglikemia | 184/284 (65%) | 27/287 (9%) | 6.89 [4.76; 9.96] | 1 [1; 2] | 94/284 (33%) | 2/287 (1%) | 47.50 [11.82; 190.87] | NNH = 3 [2; 3] |

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3. stopnia | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ALP + FLV. n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI]* | NNH [95% CI]* | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI]* | RD/NNH [95% CI]* |
| **Biegunka** | **169/284 (60%)** | **47/287 (16%)** | **3.63 [2.75; 4.80]** | **2 [1; 2]** | **20/284 (7%)** | **2/287 (1%)** | **10.11 [2.38; 42.83]** | **NNH = 15 [10; 31]** |
| **Nudności** | **133/284 (47%)** | **65/287 (23%)** | **2.07 [1.62; 2.65]** | **4 [3; 6]** | **8/284 (3%)** | **1/287 (<1%)** | **8.08 [1.02; 64.22]** | **NNH = 40 [22; 234]** |
| **Zmniejszenie apetytu** | 103/284 (36%) | 30/287 (10%) | 3.47 [2.39; 5.03] | 3 [3; 5] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2.02 [0.18; 22.16] | 0.004 [-0.01; 0.02] |
| **Wysypka** | **103/284 (36%)** | **20/287 (7%)** | **5.20 [3.32; 8.16]** | **3 [2; 4]** | **28/284 (10%)** | **1/287 (<1%)** | **28.30 [3.88; 206.56]** | **NNH = 10 [7; 16]** |
| **Wymioty** | 81/284 (29%) | 29/287 (10%) | 2.82 [1.91; 4.17] | 5 [4; 8] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2.02 [0.18; 22.16] | 0.004 [-0.01; 0.02] |
| **Zmniejszenie masy ciała** | **79/284 (28%)** | **7/287 (2%)** | **11.40 [5.36; 24.27]** | **3 [3; 5]** | **15/284 (5%)** | **0/287 (0%)** | **31.33 [1.88; 521.05]** | **NNH = 18 [12; 38]** |
| **Zmęczenie** | 72/284 (25%) | 51/287 (18%) | 1.41 [1.03; 1.94] | 13 [7; 154] | 10/284 (4%) | 3/287 (1%) | 3.37 [0.94; 12.11] | NNH = 40 [20; 3276] |
| **Zapalenie jamy ustnej** | 71/284 (25%) | 20/287 (7%) | 3.59 [2.25; 5.73] | 5 [4; 8] | 7/284 (2%) | 0/287 (0%) | 15.16 [0.87; 264.16] | NNH = 40 [22; 183] |
| **Astenia** | 64/284 (23%) | 39/287 (14%) | 1.66 [1.15; 2.38] | 11 [6; 37] | 7/284 (2%) | 0/287 (0%) | 15.16 [0.87; 264.16] | NNH = 40 [22; 183] |
| **Łysienie** | 58/284 (20%) | 7/287 (2%) | 8.37 [3.89; 18.03] | 5 [4; 7] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |

* - Obliczenia własne wnioskodawcy

**Tabela 24. Najczęstsze (≥20%) zdarzenia niepożądane 4. stopnia zaraportowane w badaniu SOLAR-1 (analiza finalna)**

| Zdarzenie niepożądane | 4. stopnia | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI]* | NNH [95% CI]* |
| **Hiperglikemia** | **11/284 (4%)** | **1/287 (<1%)** | **11.12 [1.44; 85.54]** | **28 [17; 84]** |
| **Biegunka** | **153/284 (54%)** | **26/287 (9%)** | **5.95 [4.06; 8.71]** | **2 [1; 2]** |

* - Obliczenia własne wnioskodawcy

Udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych spośród całej populacji badanej zakończyło 75 (26.4%) pacjentów przyjmujących alpelisyb oraz 16 (5.6%) pacjentów przyjmujących placebo. Spośród kohorty pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA udział w badaniu zakończyło 5 pacjentów (3%) w grupie alpelisybu oraz 3 pacjentów (1.7%) w grupie placebo.

W rozdziale 4.1.5. AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla analiz pośrednich z badania SOLAR-1

## 4.2.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania BYLieve

**Tabela 25. Zdarzenia niepożądane zaraportowane w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy z badania BYLieve.**

| AE | ALP+FLV (N = 127) | | |
|---|---|---|---|
| | Stopnia 1-2 n (%) | Stopnia 3, n (%) | Stopnia 4, n (%) |
| **Ogółem** | **126 (99)** | | |
| Biegunka | 69 (54) | 7 (6) | 0 (0) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hipergl kemia | 38 (30) | 35 (28) | 1 (1) |
| Nudności | 58 (46) | 0 (0) | 0 (0) |
| Zmęczenie | 36 (28) | 1 (1) | 0 (0) |
| Zmniejszony apetyt | 35 (28) | 1 (<1) | 0 (0) |
| Wysypka | 24 (19) | 11 (9) | 1 (1) |
| Zapalenie jamy ustnej | 32 (25) | 2 (2) | 0 (0) |
| Wymioty | 28 (22) | 2 (2) | 0 (0) |
| Astenia | 24 (19) | 1 (1) | 0 (0) |
| Ból głowy | 23 (18) | 2 (2) | 0 (0) |
| Suchość skóry | 19 (15) | 1 (1) | 0 (0) |
| Świąd | 18 (14) | 2 (2) | 0 (0) |
| Duszność | 16 (13) | 2 (2) | 1 (1) |
| Zaburzenia smaku | 18 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| Wysypka grudkowo-plamkowa | 6 (5) | 12 (9) | 0 (0) |
| Niestrawność | 18 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| Ból brzucha | 15 (12) | 2 (2) | 0 (0) |
| Gorączka | 17 (13) | 0 (0) | 0 (0) |
| Łysienie | 16 (13) | 0 (0) | 0 (0) |
| Zmniejszenie masy ciała | 14 (11) | 2 (2) | 0 (0) |
| Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej | 11 (9) | 4 (3) | 0 (0) |
| Zakażenie dróg oddechowych | 11 (9%) | 3 (2%) | 0 (0%) |
| Ból górnej części brzucha | 13 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Skurcze mięśni | 13 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Kaszel | 12 (9%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej | 9 (7%) | 4 (3%) | 0 (0%) |
| Wzrost poziomu kreatyniny we krwi | 12 (9%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |

Udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych spośród całej populacji badanej zakończyło 26 (20%), z czego u 23 (18%) z nich zdarzenia uznano za związane z terapią. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych stwierdzono u 1 (1%) pacjenta.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W rozdziale 5. Analizy Klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem z dwóch badań efektywności praktycznej (Wang 2020a oraz Hester 2021) o łącznej populacji 17 pacjentów.

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

URPL

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alpelisybu na stronie URPL.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) dla produktu leczniczego Piqray. Jak wynika z dokumentu, do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Piqray należą hiperglikemia, ogólne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*), ciężkie reakcje skórne oraz martwica kości szczęki.

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Ponadto w czerwcu 2021 roku Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) przedstawił informację o zwiększonym ryzyku występowania hiperglikemii i martwicy kości szczęki, które trzeba brać pod uwagę podczas stosowania alpelisybu.

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

**Tabela 26. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021 roku)**

| Zdarzenie niepożądane | Alpelisyb | Fulwestrant |
|---|---|---|
| **Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych** | 725 | 6 065 |

FDA

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2020 roku o zwiększonym ryzyku zapalenia okrężnicy podczas terapii alpelisybem.

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Ponadto na stronie FDA zidentyfikowano informację o aktualizacji ulotki produktu leczniczego Piqray: w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku dodano informację o zwiększonym ryzyku ciężkich reakcji skórnych (toksycznej nekrolizy naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)), jak również zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu hiperglikemiczno hiperosmolalnego nieketotycznego (HHNKS, ang. hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome). W aktualizacji ulotki produktu leczniczego Piqray dodano także zalecenia częstszego monitorowania stężenia glukozy na czczo przez pierwsze kilka tygodni leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, takimi jak otyłość, podwyższone FPG, HbA1c w górnej granicy normy lub powyżej, jednoczesne stosowanie kortykosteroidów lub wiek ≥75 lat.

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

WHO

**Tabela 27. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2021 roku)**

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu | |
|---|---|---|
| | Alpelisyb | Fulwestrant |
| **Data pierwszego zgłoszenia [rok]** | **2013** | **1999** |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | 82 | 1 317 |
| **Zaburzenia serca** | 38 | 291 |
| **Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne** | 8 | 50 |
| **Zaburzenia słuchu i błędnika** | 19 | 70 |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | 6 | 41 |
| **Zaburzenia wzroku/oka** | 92 | 260 |
| **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe** | 1 266 | 1 872 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | 1 344 | 3 790 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | 55 | 324 |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | 72 | 226 |
| **Infekcje i infestacje** | 206 | 763 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne** | 301 | 989 |
| **Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych** | 925 | 1 702 |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | 1 281 | 639 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | 177 | 1 443 |

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu | |
|---|---|---|
| | Alpelisyb | Fulwestrant |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** | 318 | 2 086 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | 358 | 1 516 |
| **Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe** | x | 7 |
| **Problemy z produktem** | 20 | 80 |
| **Zaburzenia psychiczne** | 130 | 532 |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | 137 | 318 |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | 24 | 166 |
| **Zaburzenia układu oddechowego** | 217 | 1 272 |
| **Zburzenia skóry i tkanki podskórnej** | 996 | 1 336 |
| **Okoliczności społeczne** | 7 | 51 |
| **Procedury chirurgiczne i medyczne** | 74 | 51 |
| **Zaburzenia naczyniowe** | 80 | 660 |

Źródło: AKL Wnioskodawcy

## 4.3. **Komentarz Agencji**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Analiza kliniczna została oparta na wynikach z dwóch badań:

- SOLAR-1 – randomizowane badanie z grupą kontrolną w którym porównano skuteczność alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w populacji kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.
- BYLieve – nierandomizowane badanie w którym oceniono oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ALP w skojarzeniu z FLV u pacjentów z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja po poprzedniej terapii zawierającej inhibitor CDK4/6. Do dnia zakończenia prac na raportem opublikowane zostały wyniki jednej z trzech kohort badania tj. pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami CDK4/6 skojarzonymi z inhibitorami aromatazy.

Wyniki z badania BYLieve zostały porównane z wynikami pacjentów standardowe leczenie z rejestru clinico-genomics (CGDB) w publikacji Turner 2021.

W badaniu SOLAR-1 wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami ALP+FLV i FLV w zakresie:

- Przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji (HR = 0.48 [95% CI: 0.32; 0.71]) oraz w ocenie badacza (HR = 0.65 [95% CI: 0.50; 0.85]). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11.0 miesięcy w grupie alpelisybu w porównaniu do 5.7 miesięcy w grupie placebo. W zaślepionej ocenie niezależnej komisji mediana PFS wyniosła wyniosła 11.1 miesięcy w grupy alpelisybu w porównaniu do 3.7 miesięcy w grupie placebo.
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2.08 [95% CI: 1.31; 3.31], NNT = 8 [5; 19]). Odpowiedź stwierdzono u 26.6% pacjentów z grupy alpelisybu w porównaniu do 12.8% pacjentów z grupy placebo.

- uzyskania korzyści klinicznej (definiowanej jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak CR oraz brak PD trwający co najmniej 24 tyg., RR = 1.36 [95% CI: 1.11; 1.66], NNT = 7 [4; 18]). Korzyść kliniczną u 61.5% pacjentów w grupie alpelisybu oraz u 45.3% pacjentów w grupie placebo.

Analiza PFS zgodnie ze kryteriami stratyfikacji i czynnikami demograficznymi wykazała spójne wyniki w predefiniowanych warstwach.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego.

W badaniu BYLieve w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy wykazano:

- medianę PFS wynoszącą 7,3 miesięcy,
- medianę OS wynoszącą 17,3 miesięcy,
- odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 17%.

W badaniu Turner 2021 wykazano istotnie statystycznie wyższą medianę PFS w populacji z badania BYLieve w porównaniu do populacji z rejestru CGDB zarówno w analizie bez dostosowania (7,3 mies. vs 3,6 mies.; p = 0,005) jak w analizie uwzględniającej dostosowanie populacji trzema różnymi metodami (7,3 mies. vs 3,7 mies.; p = 0,004, 8,0 mies. vs 3,5 mies.; p = 0,04, 6,5mies. vs 3,4 mies.; p =0,008).

W badaniu SOLAR-1 stosowanie alpelesibu skojarzonego z fulwestrantem wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia (zgodnie z EORTC QLQ-C30) względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania społecznego (MD = -4,98 [-8,86; -1,09], p = 0,012) oraz objawów – utrata apetytu (MD = 9,13 [0,06; 18,20], p < 0,001) oraz biegunka (MD = 11,76 [4,76; 18,76], p < 0,001) w porównaniu do grupy fulwestrantu.

Analiza bezpieczeństwa badania SOLAR-1 wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia: AE ogółem, AE uznanych za związane z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii, AE do zmiany dawkowania lub czasowego zaprzestania terapii, AE wymagających leczenia SAE ogółem w grupie stosującej alpelisyb skojarzony z fulwestrantem, w porównaniu do grupy fulwestrantu.

# 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

## 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

**Cel analizy**

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności Piqray® (alpelisyb, ALP) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA."

**Porównywane interwencje**

Wnioskowaną technologię, tj. aleplisyb w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP + FLV) porównano z fulwestrantem stosowanym w monoterapii (FLV).

**Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo przedstawiono także wariant z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

**Technika analityczna**

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

**Horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

**Model**

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny typu podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival model, PSM), który zaadaptowano do polskich warunków. Dostosowanie modelu obejmowało głównie dane dotyczące wyboru populacji docelowej, uwzględnionych kosztów, wartości użyteczności, stóp dyskontowych, wysokości progu opłacalności oraz perspektywy analizy.

Model składa się z trzech stanów zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby:

- stan wolny od progresji, PFS (ang. progression-free survival),
- progresja choroby, PPS (ang. post-progression survival),
- zgon.

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji choroby, z którego pacjent może następnie przejść do stanu progresji lub do stanu zgonu. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami w modelu wyznacza się na podstawie danych klinicznych dotyczących PFS i OS. W modelu uwzględniono także krzywą czasu trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*). Koszty oraz efekty zdrowotne obliczane są na podstawie informacji o czasie dyskontynuacji leczenia oraz czasie spędzonym w danym stanie zdrowia. Szczegółowo opisano w kolejnym rozdziale oraz rozdz. 2-3 AE Wnioskodawcy.

Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (28 dni). Uwzględniono korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji, czyli średni wiek oraz odsetek kobiet wyznaczono na podstawie badania SOLAR-1.

### Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas trwania leczenia (TTD) opierają się na indywidualnych danych pacjentów z badania SOLAR-1.

Dodatkowo uwzględniono dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące śmiertelność w populacji Polski w 2020 r. po to, by oszacowana na potrzeby modelu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej nie była niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy.

Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badań poza ich horyzont czasowy poprzez ekstrapolację odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie kryteriów dopasowania AIC (ang. *Akaike Information Criterion*), AICc (ang. *corrected Akaike Information Criterion*), BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym. Krzywe parametryczne uwzględnione w analizie podstawowej zestawiono w poniższej tabeli. Alternatywne rozkłady testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (patrz. rozdz. 5.2.3).

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych. Częstość zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o dane z badania SOLAR-1 – uwzględniono zdarzenia co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u ≥15% badanych.

**Tabela 28. Dane wejściowe do modelu – skuteczność kliniczna**

| Parametr | | Wartość | Źródło/uzasadnienie |
|---|---|---|---|
| **Charakterystyka populacji** | | | |
| Wiek, średnia [lata] | | 63 | Badanie SOLAR-1 |
| Odsetek kobiet [%] | | 99,7% | |
| **Modele parametryczne** | | | |
| Przeżycie wolne od progresji, PFS | | Rozkład lognormalny typu *„unrestricted”* | Wybór w oparciu o ocenę statystyczną i wizualną dopasowania, indywidualne dane z badania SOLAR-1 |
| Przeżycie całkowite, OS | | Rozkład Weibulla typu *„restricted”* | |
| Czas trwania leczenia, TTD | ALP+FLV | Rozkład We bulla typu *„unrestricted”* | |
| | FLV | Rozkład log-logistyczny typu *„unrestricted”*. | |
| **Zdarzenia niepożądane** | | | |
| Hipergl kemia* | ALP+FLV | 37,9% | Badanie SOLAR-1 |
| | FLV | 0,6% | |
| Biegunka** | ALP+FLV | 9,5% | |
| | FLV | 0,6% | |
| Wysypka*** | ALP+FLV | 23,7% | |
| | FLV | 0,6% | |

APL – aleplisyb, FLV – fulwestrant; *Zdarzenia związane z hiperglikemią (dotyczy: cukrzycy, hiperglikemii, insulinooporności, zespołu metabolicznego i innych); ** Działanie toksyczne na przewód pokarmowy (dotyczy: nudności, wymiotów, biegunki i innych); *** Zdarzenie związane z wysypką (dotyczy: wysypki grudkowej, wysypki uogólnionej, wysypki grudkowo-plamistej i innych)

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: leków, podania, badania mutacji PIK3CA, monitorowania terapii, kolejnych linii leczenia po wystąpieniu progresji, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach kosztów podania założono, że nie będzie on występował w przypadku aleplisybu ze względu na doustnej podanie leku.

W przypadku kosztu diagnostyki mutacji PIK3CA przyjęto, że będzie on naliczany wyłączne w ramieniu ALP+FLV u chorych z pozytywnym wynikiem testu, analogicznie jak w analizie wpływu na budżet.

Koszt następnych linii leczenia po wystąpieniu progresji naliczany był do końca życia pacjentów. Dodatkowo, założono, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej. Założono, że okres ten wynosi 2 tygodnie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Dane wejściowe do modelu – koszty**

| Parametr | Wartość | Źródło/ uzasadnienie |
|---|---|---|
| **Koszt leków/ 1 mg** | | |
| alpelisyb | [redacted] | Dane Wnioskodawcy |
| fulwestrant | 1,33 zł | Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków |
| **Koszt podania** | | |
| alpelisyb | 0 zł | Założenie Wnioskodawcy |
| fulwestrant | 390,00 zł | Kod świadczenia: 5.08.05.0000175 Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A |
| **Koszt leczenia – miesięczny (koszt leków + koszt podania)** | | |
| alpelisyb | [redacted] | Dane Wnioskodawcy, dawkowanie ChPL Piqray |
| fulwestrant | [redacted] | Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, dawkowanie ChPL Piqray, ChPL Faslodex |
| **Koszt monitorowania terapii - miesięczny** | | |
| alpelisyb | 268,17 zł | Kod świadczenia: 5.08.08.0000131 Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu |
| fulwestrant | 135,20 zł | Kod świadczenia: 5.08.05.0000008 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii |
| Stan PFS, bez leczenia | 47,31 zł | Kod świadczenia: 02.1240.001.02. Świadczenie w zakresie onkologii |
| **Koszt kolejnych linii leczenia po progresji - miesięczny** | | |
| ALP + FLV | [redacted] | Na podstawie BIA Wnioskodawcy |
| FLV | [redacted] | |
| **Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia** | | |
| Biegunka | 3 292,22 zł | Ługowska 2012, wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczącego zdrowia (za lata 2013 – 2020) |
| Hipergl kemia | 3 369,11 zł | Statystyki JGP za 2020 r.: K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi |
| Wysypka | 41,09 zł | Kod świadczenia: 5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu |
| **Pozostałe koszty** | | |
| Koszt badania mutacji PIK3CA | 1200 zł[#] | Oferta Laboratorium Oncogene Diagnostics (450 zł), z uwzględnieniem odsetka pozytywnych wyników (37,5%) |
| Koszt opieki terminalnej | 2 995,77 zł | Średnia wartość na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ dotyczących świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym |

[redacted] ^ Na podstawie zalecanego dawkowania przyjęto, że w pierwszym 28-dniowym cyklu przypadają dwie dawki FLV, w kolejnych jedna; [#] na podstawie modelu elektronicznego, w analizie podana była wartość 973,33 zł

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z modelu oryginalnego (badanie SOLAR-1), przeliczając je według polskich norm użyteczności. W analizie uwzględniono także zmianę (spadek) użyteczności związanej z wiekiem – naliczany w każdym stanie i w każdym cyklu modelu, a oszacowany jako różnica między użytecznością dla populacji ogólnej w wieku kohorty właściwym dla danego cyklu a użytecznością w wieku początkowym w modelu.

Alternatywne wartości użyteczności pochodzące z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 5.2.3).

**Tabela 30. Dane wejściowe do modelu – wartości użyteczności.**

| Stan | Użyteczność |
|---|---|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

APL – aleplisyb, FLV – fulwestrant; PFS – przeżycie wolne od progresji; PPS – progresja; * Wiek początkowy pacjentów wynosi 63 lata

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Przedstawione w kolejnych rozdziałach wyniki analizy ekonomicznej dotyczą perspektywy NFZ. Wyniki dla perspektywy wspólnej znajdują się w aneksie A.3. AE Wnioskodawcy.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.**

| Parametr | ALP+FLV | FLV |
|---|---|---|
| Koszty leków [zł] | | |
| Koszty podania [zł] | | |
| Koszty monitorowania [zł] | | |
| Koszty badania mutacji [zł] | | |
| Koszty leczenia AE [zł] | | |
| Koszty po progresji [zł] | | |
| Koszty opieki terminalnej [zł] | | |
| Koszty całkowite [zł] | | |
| **Koszt inkrementalny [zł]** | | |
| **Efekt [QALY]** | | |
| **Efekt inkrementalny [QALY]** | | |
| **ICUR [zł/QALY]** | | |

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W trakcie prac nad niniejszą analizą, a po złożeniu uzupełnień analiz Wnioskodawcy, nastąpiła zmiana wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. W związku z powyższym, cenę progową wyznaczono z uwzględnieniem aktualnego progu, którego wartość wprowadzono do modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[9], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

**Analiza jednokierunkowa**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości lub założenia dotyczące następujących parametrów: długości horyzontu czasowego, rozkładów dla krzywych PFS, OS i TTD, wartości użyteczności, wartości stóp dyskontowych oraz kosztów leczenia po progresji.

**Tabela 32. Scenariusze testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.**

| Scenariusz | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości |
|---|---|---|
| HOR | Horyzont czasowy (40 lat) | 10 lat |
| DISC | Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych) | 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych |
| PFS_1 | Ekstrapolacja krzywej PFS (RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład lognormalny typu *„unrestricted”*) | RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu *„unrestricted”* |
| PFS_2 | | RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu *„unrestricted”* |
| OS_1 | Ekstrapolacja krzywej OS (rozkład We bulla typu *„restricted”*) | Rozkład gamma typu *„restricted*” |
| OS_2 | | Rozkład Weibulla typu „*unrestricted*” |
| OS_3 | | Rozkład Gompertza typu „*restricted*” |
| TTD_ALP_1 | Ekstrapolacja krzywej TTD dla ALP (model RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu *„unrestricted”*) | RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*” |
| TTD_ALP_2 | | RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „*unrestricted*” |
| TTD_ALP_3 | | RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*” |
| TTD_FLV_1 | Ekstrapolacja krzywej TTD dla FLV (model RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu *„unrestricted”*) | RCS z 2 węzłami wykorzystująca rozkład lognormalny „*unrestricted*” |
| TTD_FLV_2 | | RCS z 2 węzłami wykorzystująca rozkład Weibulla „*unrestricted*” |
| U_1 | Użyteczności stanów zdrowia (SOLAR-1, normy polskie) | SOLAR-1, normy brytyjskie |
| U_2 | | Na podstawie Lloyd 2006 |
| U_3 | | Na podstawie Hudgens 2016 (stany zdrowia) i Lloyd 2006 (zdarzenia niepożądane) |
| C_PIK3CA | Koszty badania mutacji genu PIK3CA (450,00 zł) | 0 zł |
| C_1 | Koszty kolejnych linii po progresji choroby | 50% wartości podstawowej |

[9] 166 758 zł/QALY

| Scenariusz | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości |
|---|---|---|
| C_2 | | 200% wartości podstawowej |

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 6.2. AE Wnioskodawcy.

**Analiza probabilistyczna**

Wyniki analizy PSA przedstawiono z uwzględnieniem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, którego wartość wprowadzono do modelu ekonomicznego Wnioskodawcy

.

**Rysunek 14. Analiza PSA – wykres rozrzutu,**

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| **Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?** | TAK | - |
| **Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?** | TAK | - |
| **Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?** | TAK | - |
| **Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?** | TAK/? | W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskowaną technologię porównano z fulwestrantem. Z kolei w ramach analizy wpływu na budżet poza fulwestrantem uwzględnione zostały także inne aktualnie dostępne interwencje. Ocenę wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. |
| **Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?** | TAK | - |
| **Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?** | TAK | Analiza została przedstawiona z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono także dodatkowo perspektywę wspólną. Różnice między obiema perspektywami były nieznaczne. |
| **Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?** | TAK | - |
| **Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?** | TAK | Przyjęto horyzont 40-letni, odpowiadający horyzontowi dożywotniemu. |
| **Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?** | TAK | - |
| **Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?** | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| **Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?** | TAK | Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie Wnioskodawca przyjął wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu uzyskane na podstawie danych z badania SOLAR-1 z przeliczeniem dla polskich norm użyteczności. |
| **Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?** | TAK | - |
| **Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?** | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego")

**Ograniczenia analizy według Wnioskodawcy (rozdz. 9 AE Wnioskodawcy):**

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu, które wynikają np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Analizę przeprowadzono w oparciu o badania uwzględnione w ramach analizy klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.
- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnim konieczna była ich ekstrapolacja. W celu zmniejszenia wpływu niepewności ekstrapolacji przeprowadzono szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości przy uwzględnieniu różnych założeń dotyczących ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania SOLAR-1.
- W analizie uwzględniono koszty ponoszone po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Ze względu na konstrukcję modelu uwzględnienie terapii po progresji choroby wpływa wyłącznie na ponoszone koszty (leki, podanie, monitorowanie), nie ma natomiast znaczenia dla parametrów dotyczących skuteczności i tym samym nie przekłada się na wyniki w zakresie LY oraz QALY. W celu określenia kosztów terapii stosowanych po progresji choroby zaczerpnięto dane z przeprowadzonej równolegle analizy wpływu na budżet. Dane dotyczące kosztów kolejnych linii leczenia uwzględniają opinie ekspertów klinicznych w zakresie udziałów leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia (opis przedstawiono w analizie wpływu na budżet [36]). W analizie koszty po progresji naliczono od momentu wystąpienia progresji do końca życia, zgodnie z modelem oryginalnym."

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem techniki użyteczności-kosztów. Wybór techniki analitycznej można uznać za poprawny, założenie o wyższości wnioskowanej schematu nad wybranym komparatorem oparto o wyniki porównania bezpośredniego w badaniu SOLAR-1, które przedstawiono w analizie klinicznej (patrz. rozdz. 4.).

Wybór technologii opcjonalnej w analizie ekonomicznej był spójny z analizą kliniczną. Szczegółowa ocena wybory komparatorów została przedstawiona w rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

W modelu przyjęto 40-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywotniemu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji przyjęto na podstawie badania SOLAR-1 z analizy klinicznej. Zatem ograniczenia wskazane w analizie klinicznej, mają również przełożenie na ograniczenia analizy ekonomicznej.

Ekstrapolację danych dotyczących przeżycia dokonano za pomocą wybranych krzywych parametrycznych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości

Koszty

Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym oraz stanem faktycznym. Koszt fulwestrantu określono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2021 r. Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy, na dzień przygotowania analizy średni koszt za 1 mg fulwestrantu na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 29.09.2021 r. był wyższy niż ten z ww. Obwieszczenia.

W analizowanym problemie decyzyjnym dodatkowym kosztem jest koszt diagnostyki mutacji PIK3CA. Z perspektywy modelu ekonomicznego obejmującego chorych włączonych do programu, koszt ten ponoszony jest w przypadku chorego już ze zdiagnozowaną mutacją PIK3CA. W praktyce klinicznej, koszt diagnostyki ww. mutacji będzie ponoszony przez płatnika u wszystkich pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia, a więc także u tych, u których ostatecznie wynik testu na obecność mutacji będzie negatywny. Szczegółowo aspekt ten przedstawiono w rozdz. 6.3.1. niniejszej analizy.

Użyteczności

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie wyników badania SOLAR-1 z wykorzystaniem polskich norm użyteczności. Wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na użyteczności stanów zdrowia ujęty został w sposób pośredni, poprzez zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia bez progresji pomiędzy wnioskowanym schematem a komparatorem. Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy: „(…) spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione w obliczeniach ze względu na odzwierciedlenie tego efektu poprzez zróżnicowanie wartości użyteczności stanu przed progresją względem stosowanego leczenia

– dodatkowe naliczenie spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z ze zdarzeniami niepożądanymi powodowałoby podwójne naliczenie różnic w efektach zdrowotnych.”

[redacted]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- weryfikacji poprawności kodu źródłowego;
- przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy, wykonanie walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich danych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżność między analizą a modelem w zakresie wartości jednego parametru – kosztu diagnostyki mutacji PIK3CA. W analizie podano, że wynosi on 973,33 zł (obliczano jako średnia z dwóch wybranych cenników z uwzględnieniem odsetka wyników pozytywnych). Z kolei w modelu przyjęto wartość 1200 zł (szacowano na podstawie jednego z dostępnych cenników i odsetka pozytywnych wyników). Niemniej jedna rozbieżność ta nie miała znaczącego wpływu na wyniki.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności Piqray® (alpelisyb, ALP) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w 40-letnim horyzoncie czasowym. Parametry kliniczne zaczerpnięto z badania SOLAR-1, bezpośrednio porównującego schemat ALP+FLV względem FLV w monoterapii, które ekstrapolowano na horyzont analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

[redacted]

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości lub założenia dotyczące następujących parametrów: długości horyzontu czasowego, rozkładów dla krzywych PFS, OS i TTD, wartości użyteczności, wartości stóp dyskontowych oraz kosztów leczenia po progresji.

# 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

## 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według Wnioskodawcy**

„(…) określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alpelisybu (Piqray) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA".

**Perspektywa**

W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjentów (NFZ + pacjent).

**Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

Aktualnie preparat Piqray nie jest finansowany ze środków publicznych.

„W analizie założono, że ALP będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)". Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca, biorąc pod uwagę istniejące przesłanki kliniczne pozwalające na utworzenie nowej grupy limitowej dla ALP oraz dotychczasową praktykę w zakresie tworzenia grup limitowych dla leków refundowanych w ramach PL B.9, zaproponował utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Piqray.

**Scenariusze**

„W ramach analizy wyznaczono wydatki płatnika publicznego w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli braku finansowania alpelisybu ze środków publicznych (scenariusz istniejący) oraz w przypadku rozpoczęcia jego finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego w latach 2022-2023 (scenariusz nowy)".

Wnioskodawca, w ramach niniejszej analizy, uwzględnił wszystkie stosowane w praktyce klinicznej schematy leczenia[10], tj.:

- CDK 4/6 (inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin – rybocyklib (RBC), palbocyklib (PALB), abemacyklib (ABEM)) + FLV (fulwestrant);
- FLV w monoterapii;
- CDK 4/6 (RBC, PALB, AMEB) + IA (inhibitory aromatazy);

[10] **Komentarz Analityka Agencji:** W przeprowadzonych równolegle analizach klinicznej i ekonomicznej jako komparator przyjęto monoterapię FLV, która należy do jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej.

- IA w monoterapii;
- TMX (tamoksyfen);
- CTH (chemioterapia).

**Warianty analizy**

Wariant podstawowy analizy uzupełniono o jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które „w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuję się największą niepewnością".

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2019.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Populacja**

Wnioskodawca przyjął definicję populacji docelowej zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego jako dorosłych pacjentów (>18 r.ż.) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:

- wykazano ekspresję receptorów hormonalnych (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),
- wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),
- występuje stan sprawności wynoszący 0-2 wg ECOG/WHO,\
- wystąpiła progresja lub nawrót raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego alpelisyb (ALP) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) będzie mógł być stosowany w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Niemniej jednak, wnioskodawca przeprowadził na potrzeby niniejszej analizy badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. W świetle uzyskanych wyników, eksperci kliniczni dopuścili możliwość stosowania ocenianej interwencji jako opcji terapeutycznej w terapii III linii. Wnioskodawca zatem konserwatywnie przedstawił również wyniki dla szerszej populacji, dopuszczając możliwość zastosowania ALP+FLV w III linii leczenia. Tym samym oszacowane przez wnioskodawcę w analizie wydatki płatnika publicznego mają charakter maksymalny.

Aktualną liczebność populacji docelowej (w 2021 r.) wnioskodawca oszacował na [redacted] osób. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w AWB wnioskodawcy do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023.

**Tabela 34. Liczebność populacji docelowej łącznie w 2021 roku oraz oszacowanie liczebności populacji dla wszystkich stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia (źródło: model Wnioskodawcy)**

| Populacja docelowa | 2021 |
|---|---|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

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

ALP – alpelisyb; FLV – fulwestrant; RBC – rybocyklib; PALB – palbocyklib; ABEM – abemacykl b; IA – inhibitory aromatazy; TMX – tamoksyfen; CTH – chemioterapia

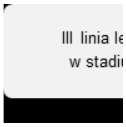
Wnioskodawca założył, iż populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy.

W przeprowadzonych oszacowaniach wnioskodawca podzielił populację docelową na dwie podgrupy, ze względu na otrzymane leczenie (neo-) adjuwantowe:

- pacjenci, którzy otrzymali leczenie (neo-) adjuwantowe monohormonoterapią IA,
- pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia (neo-) adjuwantowego monohormonoterapią IA (czyli przebyli leczenie (neo-) adjuwantowe przy zastosowaniu tamoksyfenu lub nie otrzymali leczenia (neo-) adjuwantowego).

Na potrzeby niniejszej analizy wnioskodawca wskazał umiejscowienie schematu ALP + FLV w terapii zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- z mutacją PIK3CA. Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo-) adjuwantowe IA oraz tych pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (neo-) adjuwantowego IA przedstawiono na poniższych rycinach.

**Rysunek 15. Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo-) adjuwantowe IA (źródło: AWB Wnioskodawcy)**




**Rysunek 16. Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów którzy nie otrzymali leczenia (neo-) adjuwantowego IA (źródło: AWB Wnioskodawcy)**

W celu wyznaczenia liczebności obu podgrup populacji docelowej na lata 2022–2023 (I rok i II rok refundacji) wnioskodawca obliczył kolejno:

- liczbę nowych zachorowań na raka piersi w Polsce;

Na podstawie krajowych danych epidemiologicznych dostępnych w bazie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz opracowanych przez MZ raportów Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) – Więckowska 2015. Odsetek

chorych, u którego wystąpi progresja choroby do postaci zaawansowanej przyjęto zgodnie z wynikami raportu COGNOSCO (dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny).

- liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi:
  - kobiety spełniające kryteria stanu pomenopauzalnego (brak miesiączki, stan po obustronnym usunięciu jajników) oraz fenotypem nowotworu HR+/HER2-,
  - mężczyźni z fenotypem nowotworu HR+/HER2-,

Dane dotyczące przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce obliczono na podstawie badania Nowikiewicz 2015, cytowanego wcześniej raportu COGNOSCO, badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych przeprowadzonego na potrzeby BIA Kisqali (rybocyklib) oraz publikacji Giordano 2018.

- liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi o fenotypie ER+/HER2-, u których występuje mutacja PIK3CA;

Na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy.

Poniżej przedstawiono podsumowanie obliczeń dla liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z mutacją PIK3CA (przy założeniu testowania występowania mutacji PIK3CA na poziomie [redacted] zgodnie z wynikami badania ankietowego). W obliczeniach wnioskodawcy przyjęto, że pacjenci zdiagnozowani z zaawansowanym rakiem piersi przed rokiem 2022, którzy nadal żyją w roku 2022 stosują I linię leczenia zaawansowanego raka. Jest to założenie konserwatywne wnioskodawcy.

**Tabela 35.** [redacted] **(źródło: AWB Wnioskodawcy)**

| [redacted] | | |
|---|---|---|
| [redacted] | | |
| [redacted] | | |
| [redacted] | | |
| [redacted] | | |
| [redacted] | | |
| [redacted] | | |
| [redacted] | | |

### Udział w rynku

Udziały leków / schematów leczenia (odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy w ramach hormonoterapii, odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię) stosowanych aktualnie w populacji docelowej wnioskodawca określił zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszej analizy. To samo źródło posłużyło do określenia docelowego rozpowszechnienia ocenianej interwencji. W celu określenia udziałów poszczególnych schematów leczenia stosowanych w ramach chemioterapii, wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu[11] ocenionej przez AOTMiT w 2016 roku. Szczegóły rozpowszechnienia interwencji w populacji docelowej (dla scenariusza istniejącego jak i nowego oraz udział substancji stosowanych w ramach CTH) znajdują się w tabelach poniżej.

[11] Analiza ekonomiczna. Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. MAHTA Sp. z o. o.

[redacted]

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

| | [redacted] | | | [redacted] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

| [redacted] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

**Tabela 39. Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi**

| Schemat | Wariant podstawowy |
|---|---|
| **Doksorubicyna** | 17,74% |
| **Paklitaksel** | 33,33% |
| **Docetaksel** | 0,79% |
| **Kapecytabina** | 23,65% |
| **Winorelbina (postać doustna)** | 12,55% |
| **Cisplatyna** | 1,76% |
| **Gemcytabina** | 6,85% |
| **Winorelbina 25 mg/m$^2$ + fluorouracyl 500 mg/m$^2$** | 1,16% |
| **Winorelbina (doustna) 60 mg/m$^2$ + kapecytabina 1650 mg/m$^2$** | 1,16% |
| **Docetaksel 75 mg/m$^2$ + cyklofosfamid 800 mg/m$^2$** | 1,02% |

### Koszty

Koszty ponoszone na poszczególne interwencje uwzględnione w analizie wnioskodawca wyznaczył przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności interwencji służących do określenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu trwania leczenia oraz bezpieczeństwa terapii:

- dla ALP + FLV i FLV w monoterapii na podstawie danych z analizy ekonomicznej,
- dla inhibitorów CDK 4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z FLV oraz chemioterapii (CTH) na podstawie danych z modelu globalnego, gdzie interwencje te zostały uwzględnione jako opcjonalne komparatory,
- dla inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z IA założono efektywność jak dla CDK 4/6 + FLV,
- dla inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu stosowanych w monoterapii założono efektywność jak dla fulwestrantu, biorąc pod uwagę miejsce analizowanych interwencji w terapii pacjentów z populacji docelowej (grupa leków stosowanych w monohormonoterapii).

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty kolejnych linii po progresji choroby;
- pozostałe kategorie kosztowe:
    - koszt badania mutacji genu PIK3CA;
    - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
    - koszt opieki terminalnej;

### Dawkowanie

Dawkowanie wszystkich analizowanych substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi wnioskodawca przyjął zgodnie z charakterystykami ich produktów leczniczych oraz opinią ekspertów ze wspomnianej powyżej analizy ekonomicznej dla ewerolimusu (Afinitor) ocenianej przez AOTMiT.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

| Populacja | I rok | II rok |
|---|---|---|
| **Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku w scenariuszu nowym^** | [redacted] | [redacted] |

| Populacja | I rok | II rok |
|---|---|---|
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | |
| Pacjenci rozpoczynający terapię wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | |

^

W poniższej tabeli przedstawiono całkowite wydatki inkrementalne ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania większości dostępnych dla chorych leków we wnioskowanym wskazaniu (program lekowy lub chemioterapia), a także przyjęte założenia w zakresie finansowania rozliczanych procedur, współpłacenie pacjentów dotyczy wyłącznie stosowanych przez część z nich leków z grupy inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu, które są refundowane w ramach wykazu otwartego. Zatem poziom współpłacenia przez pacjentów za te leki jest niewielki. Z tego względu pominięto przedstawienie wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, upraszczająco przyjmując, iż całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów będą takie same. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ+pacjent wnioskodawca zaprezentował w aneksie (rozdz. Aneks B AWB wnioskodawcy) w postaci tabelarycznej, zaś wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ+pacjent dostępne są w pliku obliczeniowym analizy (model).

**Tabela 41.**

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

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| **Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?** | **TAK/?** | Uzasadnienie wnioskodawcy: „Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie polskich danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na raka piersi (Krajowy Rejestr Nowotworów, Mapy potrzeb zdrowotnych), badań określających przebieg choroby oraz charakterystykę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, wyników otrzymanego raportu COGNOSCO oraz wyników badań ankietowych przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych: jedno badanie w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy wpływu na budżet dla rybocyklibu (BIA Kisqali), oraz dwa przeprowadzone w ramach niniejszej analizy". Podsumowując, nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie wskazanie liczebności populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł. Przekłada się to na niepewność końcowych oszacowań. Stanowi to ograniczenie niniejszej analizy (patrz. rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA). |
| **Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?** | **TAK** | Analizę opracowano w 2–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że alpelisyb (Piqray) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku.<br>Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji, według których, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii, a także na zapisy zgodne z ustawą refundacyjną, z dnia 12 maja 2011 roku, gdzie pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. |
| **Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?** | **TAK** | – |
| **Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?** | **TAK/?** | Udziały w rynku zostały ustalone na podstawie dwóch badań ankietowych przeprowadzonych kolejno wśród 4 ekspertów klinicznych oraz wśród 3 ekspertów klinicznych. Eksperci zostali poproszeni o wskazanie odsetków pacjentów stosujących następujące interwencje: inhibitor kinaz CDK 4/6 + FLV, inhibitor kinaz CDK 4/6 + IA, FLV (monoterapia), IA (monoterapia), TMX (monoterapia), CTH oraz wskazanie ewentualnych dodatkowych interwencji spoza powyższej listy. Z kolei udział schematów stosowanych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla ewerolimusu z roku 2016.<br>Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, także oszacowali zmiany w analizowanym rynku leków – w ich opinii odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane to zakres od 30 do 40% chorych. [redacted]<br>Ponadto nie odnaleziono alternatywnych danych (np. badania, rejestry) pozwalających na walidację odpowiedzi w ramach przeprowadzonych badań ankietowych. Przekłada się to na niepewność końcowych oszacowań. Stanowi to ograniczenie niniejszej analizy (patrz. rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA). |
| **Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?** | **TAK** | W AKL oraz AE wnioskodawcy jako komparator przyjęto monoterapię FLV, która należy do jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się wszystkie stosowane w praktyce klinicznej schematy leczenia, tj.:<br>• CDK 4/6 (inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin) + FLV (fulwestrant);<br>• FLV w monoterapii;<br>• CDK 4/6 + IA (inh bitory aromatazy); |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| | | • IA w monoterapii;<br>• TMX (tamoksyfen);<br>• CTH (chemioterapia).<br>Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla uwzględnienia w AWB większej liczby komparatorów niż w AKL i AE – „w celu możliwie dokładnego oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego zdecydowano się na uwzględnienie wszystkich stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia”. |
| **Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?** | **?** | Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Aktualnie preparat Piqray nie jest finansowany ze środków publicznych, z tego względu nie jest możliwe prześledzenie wielkości przyszłej sprzedaży na podstawie historii sprzedaży tego leku. |
| **Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?** | **TAK** | Zadeklarowana we wniosku roczna wie kość dostaw, w przypadku objęcia refundacją alpelisybu pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy. |
| **Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?** | **TAK** | Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji. |
| **Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?** | **TAK** | Uzasadnienie wnioskodawcy: „W analizie założono, że ALP będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)”. Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 r. do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane, lub podobna skuteczność. Obecnie na wykazie leków refundowanych, w tym w szczególności w programie lekowym B.9 Leczenie raka piersi wśród leków przeznaczonych dla chorych z zaawansowanym rakiem piersi, żaden z nich nie jest dedykowany bezpośrednio dla podgrupy chorych z mutacją PIK3CA, w związku z czym brak jest możliwości wskazania istniejącej grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie alpelisybu. W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna refundowana w PL B.9 refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). W szczególności osobne grupy limitowe zostały utworzone dla trzech refundowanych inhibitorów kinazy CDK 4/6. Biorąc pod uwagę istniejące przesłanki kliniczne pozwalające na utworzenie nowej grupy limitowej dla ALP oraz dotychczasową praktykę w zakresie tworzenia grup limitowych dla leków refundowanych w ramach PL B.9, proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Piqray”. |
| **Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?** | **TAK** | Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której założenia i wyniki zostały szczegółowo opisane w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 2.10 oraz Aneksie A. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. **Ocena modelu wnioskodawcy**

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono wszystkie stosowane w praktyce klinicznej schematy leczenia, tj.: inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (CDK 4/6) + FLV (fulwestrant), FLV w monoterapii; CDK 4/6 + IA (inhibitory aromatazy), IA w monoterapii, TMX (tamoksyfen) oraz chemioterapię. Natomiast w AE komparatory ograniczono do substancji, których efektywność i profil bezpieczeństwa opisano w analizie klinicznej (fulwestrant w monoterapii). W opinii analityków Agencji, podejście przyjęte w niniejszej analizie jest właściwe.

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym wnioskowana technologia ma być stosowana w I lub II linii leczenia systemowego. Wnioskodawca, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego badania ankietowego, zdecydował o włączeniu do oszacowań analizy wpływu na budżet również grupy pacjentów kwalifikujących się do terapii ALP + FLV po niepowodzeniu dwóch linii leczenia zaawansowanego raka piersi, którzy będą rozpoczynać terapię III linii. Zastosowane podejście ma konserwatywny charakter i według wnioskodawcy maksymalizuje liczebność populacji docelowej. Zdaniem analityków Agencji nie jest jasne na jakiej zasadzie alpelisyb miałby być zastosowany powyżej II linii leczenia – uzgodniony program lekowy ogranicza zastosowanie wnioskowanej technologii do II linii leczenia (patrz rozdz. 8 niniejszej AWA). Niemniej jednak ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję, dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, w przesłanej opinii również zwraca uwagę na „potrzebę zastosowania alpelisybu w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi, gdyż leczenie hormonalne z zastosowaniem inhibitora aromatazy jest stosowane również w II linii leczenia zaawansowano raka piersi oraz w I linii. W przypadku potwierdzonej mutacji PIK3CA istnieje potrzeba kliniczna zastosowania terapii celowanej – alipelisybu".

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy populacja, która otrzyma w scenariuszu nowym alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w I lub II linii leczenia (a także III linii – założenie konserwatywne wnioskodawcy) zaawansowanego raka piersi wyniesie

W analizie podstawowej odsetek kobiet z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym oraz HR+/HER2- przyjęto na podstawie badania COGNOSCO, dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne scenariusze tego parametru, wykorzystując jako źródło danych średnią z badań Faupel-Badger 2010 i Faupel-Badger 2014 oraz na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w ramach BIA Kisqali. Analiza wrażliwości wykazała, że parametr ten jest obarczony niepewnością.

Należy również zwrócić uwagę na oszacowania wnioskodawcy względem procentowego odsetka testowania na obecność mutacji PIK3CA.

Ankietowany przez Agencję Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski zwraca uwagę, iż „(…) badanie w kierunku obecności mutacji w genie PIK3CA powinno być wykonywane u wszystkich chorych na hormonozależnego raka piersi z cechą HER/- / w sytuacji wystąpienia progresji choroby". Podobną opinię przedstawili także ankietowani Konsultanci Wojewódzcy, dr n. med. Wiesław Bal, dr n. med. Michał Wiśniewski oraz dr n. med. Joanna Streb (patrz Opinie ekspertów klinicznych w rozdziale 3.3 *Liczebność populacji wnioskowanej* niniejszej AWA). Analitycy Agencji zdecydowali się przeprowadzić także obliczenia własne, uwzględniając koszt diagnostyki mutacji PIK3CA z korektą o wynik testu, na podstawie analizy ekonomicznej wnioskodawcy (rozdz. 6.3.3).

Wnioskodawca określił rozpowszechnienie interwencji stosowanych w populacji docelowej na podstawie dwóch badań ankietowych wśród ekspertów klinicznych. Ankietowani zostali poproszeni o wskazanie odsetków pacjentów stosujących następujące interwencje: inhibitor kinaz CDK 4/6 + FLV, inhibitor kinaz CDK 4/6 + IA, FLV (monoterapia), IA (monoterapia), TMX (monoterapia), CTH oraz ewentualnych dodatkowych interwencji spoza powyższej listy. Z kolei schematy leczenia stosowane w ramach CTH i ich rozpowszechnienie określono na podstawie badania ankietowego na potrzeby analizy ekonomicznej dla ewerolimusu (w skojarzeniu z eksemestanem) ocenianej przez AOTMiT w 2016 roku. Przytoczone wyżej założenia mogą wiązać się z niepewnością końcowych oszacowań dotyczących udziałów poszczególnych technologii medycznych. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanej populacji

Wnioskodawca, w ramach uzupełnień wymaganych przez Agencję zawartych w piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych, zaktualizował ceny i koszty leków w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Z kolei na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA również aktualne było obwieszczenie MZ z dnia 21 października 2021 r. Z tego względu nie było potrzeby przedstawienia obliczeń własnych według cen leków zawartych w obowiązującym obwieszczeniu MZ.

**Ograniczenia wg wnioskodawcy (AWB Wnioskodawcy, rozdz. 7):**

- „Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie wskazanie liczebności populacji docelowej. Odpowiednie oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł: krajowych danych epidemiologicznych (KRN, MPZ), danych z dwóch badań ankietowych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy oraz badania ankietowego przeprowadzonego w ramach BIA Kisqali, polskich badań epidemiologicznych i dotyczących przebiegu choroby, badania ankietowego raportu COGNOSCO oraz publikacji zagranicznych. Przekłada się to na niepewność końcowych oszacowań".
- „Aktualną praktykę kliniczną, przewidywane rozpowszechnienie ALP + FLV oraz zmiany w praktyce klinicznej w przypadku dostępności ALP w populacji docelowej określono w oparciu o wyniki dwóch badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. W badaniach ankietowych pytano o pacjentów w stanie sprawności wynoszącym 0-1 wg ECOG/WHO. Finalnie do populacji docelowej kwalifikują się chorzy w stanie sprawności 0-2".
- „W analizie założono, że alpelisyb + fulwestrant będzie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi w I, II lub III linii leczenia, co w świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego jest założeniem/ podejściem o charakterze konserwatywnym. Z tego powodu oszacowane wydatki płatnika publicznego mają charakter maksymalny".
- „Nie odnaleziono alternatywnych danych (np. badania, rejestry) pozwalających na walidację odpowiedzi w ramach przeprowadzonych badan ankietowych".
- „Udział schematów stosowanych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla ewerolimusu z roku 2016. Od tego czasu praktyka kliniczna w tym zakresie mogła ulec zmianie".
- „W skład CTH, będącej alternatywną technologią stosowaną u pacjentek z populacji docelowej, wchodzą te same schematy, co w skład CTH stosowanej po progresji choroby; w świetle braku alternatywnych danych dotyczących terapii stosowanych w ramach CTH w leczeniu zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności".
- „Dane dotyczące skuteczności ALP + FLV oraz monoterapii FLV przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej, bazującej na otrzymanym od Zamawiającego globalnym modelu obliczeniowym dostosowanym do warunków polskich. Dane dotyczące skuteczności pozostałych schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie określono na podstawie danych wejściowych modelu globalnego (dla CDK 4/6 + FLV oraz CTH) lub na podstawie arbitralnych założeń (CDK 4/6 + IA, IA, TMX). Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej oraz oryginalnego modelu przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet. Ponadto na niepewność wyników wpływa arbitralność założeń w zakresie danych dla schematów nieuwzględnionych w modelu globalnym".

- „W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych tylko dla schematów ALP + FLV oraz monoterapii FLV. Ze względu na brak danych z przeprowadzonych analiz klinicznej i ekonomicznej nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych dla pozostałych schematów leczenia".
- „Realne ceny jednostkowe leków (komparatorów) określono na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków, danych z komunikatu DGL NFZ lub przyjęto zgodnie z wykazem leków refundowanych. W praktyce rynkowej mogą istnieć czynniki obniżające realne ceny leków, które nie są widoczne w cenach jednostkowych obliczonych na podstawie wymienionych źródeł danych, np. mechanizmy podziału ryzyka zawarte między producentami leków a Ministrem Zdrowia".
- „W analizie przyjęto, że wszelkie koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej, oprócz współpłacenia za leki z grupy IA i TMX, są ponoszone przez płatnika publicznego. W rzeczywistości z różnych przyczyn może dochodzić do szerszego współpłacenia przez pacjentów niż przyjęto w analizie".

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegać parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego. Pogrubioną czcionką zaznaczono oszacowane wydatki inkrementalne w analizie podstawowej oraz te, wpływające w największym stopniu na wyniki analizy wrażliwości.

**Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego**

| Parametr | | Wydatki inkrementalne | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | [redacted] | | [redacted] | |
| | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| **Analiza podstawowa (koszty sumaryczne)** | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Zachorowalność na raka piersi i zaawansowanie choroby w momencie diagnozy** | **Zachorowalność o 10% wyższa** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **Zachorowalność o 10% niższa** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy: COGNOSCO** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Progresja choroby do postaci zaawansowanej z niższych stadiów** | **Krzywe przeżycia na podst. Nowikiewicz 2015** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Zmiana wartości parametrów epidemiologicznych – HR+, HER2-, status pomenopauzalny u kobiet** | **Średnie odsetki z badań ankietowych** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **Średnia z badań Faupel-Badger 2010 i Faupel-Badger 2014** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Zmiana wartości parametrów epidemiologicznych – leczenie (neo-) adjuwantowe** | **Minimalny odsetek z badań ankietowych** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **Maksymalny odsetek z badań ankietowych** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Odsetek pacjentów przechodzący do kolejnych linii leczenia** | **Minimalne odsetki z badania ankietowego** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **Maksymalne odsetki z badania ankietowego** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Częstość testowania mutacji PIK3CA** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Udział leków (CDK 4/6) na podstawie danych z ankiet** | **Korekta odpowiedzi (możliwość zastosowania CDK 4/6 tylko jeden raz)** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Rozpowszechnienie ALP + FLV** | **Wyznaczone przez odjęcie 10% do wartości przyjętych w analizie podstawowej** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **Wyznaczone przez dodanie 10% do wartości przyjętych w analizie podstawowej** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Dane dotyczące efektywności (OS, PFS)** | **OS przy uwzględnieniu rozkładu Gompertza typu „restricted"** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | **PFS przy uwzględnieniu funkcji RCS z 3 węzłami** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „unrestricted” | | | | |
| Czas trwania leczenia (TTD) | FLV przy uwzględnieniu funkcji RCS z dwoma węzłami wykorzystującej rozkład lognormalny „unrestricted” | | | | |
| | ALP przy uwzględnieniu funkcji RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „unrestricted" | | | | |
| Koszt badania mutacji PIK3CA w scenariuszu nowym | Nieuwzględniony w obliczeniach | | | | |
| Koszt leczenia po progresji | Dwukrotne zmniejszenie kosztów | | | | |
| | Dwukrotne zwiększenie kosztów | | | | |

## 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością dotyczącą naliczania kosztu diagnostyki mutacji PIK3CA w modelu wnioskodawcy, Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniając koszt testu z analizy ekonomicznej wnioskodawcy, tj. z korektą o wynik, pozostawiając pozostałe parametry analizy podstawowej niezmienione.

**Tabela 44. Obliczenia własne analityków Agencji z perspektywy płatnika publicznego**

| Parametr | Wydatki inkrementalne | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| **Analiza podstawowa** | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |
| W tym koszt diagnostyki mutacji PIK3CA | | | | |
| **Obliczenia własne** | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |
| W tym koszt diagnostyki mutacji PIK3CA | | | | |

# 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych substancji alpelisyb (produkt leczniczy Piqray) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Populację docelową analizy stanowili dorośli mężczyźni lub kobiety w stanie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- z obecną mutacją PIK3CA oraz ze stwierdzoną progresją choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

# 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alpelisybu (Piqray) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Propozycją wprowadzenia rozwiązań generujących oszczędności jest obniżenie realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. Wnioskodawca wziął pod uwagę leki, którym do końca 2021 roku wygasa decyzja refundacyjna – [redacted]. Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od sierpnia 2020 roku do lipca 2021 roku. Dane sprzedażowe wnioskodawca zaczerpnął z serwisu IKAR Pro.

[redacted]

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 2. oraz 3. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

# 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

**Tabela 45. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL**

| Zapisy programu | Komentarz |
|---|---|
| „W programie finansuje się trzy linie leczenia HER2-ujemnego raka piersi zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.3:<br>1) inhibitorem CDK4/6 (pa bocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy<br>[…]<br>albo<br>3) alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem po progresji lub nawrocie raka piersi **w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy)"** | Zgodnie z ChPL Piqray:<br>„Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub **po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii** […]."<br>Wnioskowane wskazanie definiowane zapisami uzgodnionego programu lekowego wykracza poza wskazanie rejestracyjne (patrz rozdz. 3.1.2.3). W badaniu rejestracyjnym SOLAR-1 jedynie 6% uczestn ków stosowało wcześniej inhibitory CDK4/6 (kohorta z mutacją PIK3CA). Nie zidentyf kowano badań RCT oceniających skuteczność alpelisybu po niepowodzeniu IA+CDK4/6.<br>Jednakże pomimo tego, najnowsze europejskie wytyczne ESMO 2021 rekomendują zastosowanie alpelisybu u chorych po uprzedniej terapii złożonej z inhibitora aromatazy w skojarzeniu z inh bitorem CDK4/6. Jest to także zgodne z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.<br>Zarówno ww. wytyczne jak i eksperci wskazali, że aktualnie zastosowanie leczenia hormonalnego IA w monoterapii w chorobie zaawansowanej jest dotyczy raczej niewielkiej liczny chorych, np. niekwalifikujących się aktualnie do programu lekowego. Mając na uwadze powyższe, wydaje się że ograniczenie wnioskowanego wskazania do wskazania rejestracyjnego ograniczałoby populację pacjentów mogących zastosować analizowaną interwencję. |
| **2.2. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:**<br>2.2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem a bo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)<br>albo<br>2.2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem a bo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia zaawansowanego raka piersi - ty ko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)<br>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.<br>2.2.3. Leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA<br>alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem **(I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi**) | Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego lek Piqray ma być zastosowany w I lub II linii leczenia systemowego, po wcześniejszej terapii z zastosowaniem inh bitora aromatazy. Zdaniem Analityków Agencji, taki zapis wydaje się wykluczać część pacjentów obecnie leczonych w programie, tj. chorych stosujących inh bitory CDK4/6 + IA w II linii leczenia systemowego.<br>Na ten problem zwróciła uwagę także dr Streb: „*W mojej ocenie dostrzegam potrzebę zastosowania alpelisybu również w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi, gdyż leczenie hormonalne z zastosowaniem inhibitora aromatazy jest stosowane również w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi, oraz w I linii leczenia. W przypadku potwierdzonej mutacji PIK3CA istnieje potrzeba kliniczna zastosowania terapii celowanej – alpelisybu*."<br>Dodatkowo należałoby rozważyć sprecyzowanie definicji linii leczenia systemowego.<br>Zdaniem dr Wiśniewskiego: „(…) *Być może uzasadnione mogłoby być dodanie w kryteriach kwalifikacji punktu stwierdzającego, iż leczenie alpelisibem w skojarzeniu fulwestrantem w pierwszej linii dotyczy chorych, u których doszło do nawrotu w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego inhibitorem aromatazy."*<br>Kryteria kwalifikacji według zastosowanego leczenia zgodnie z protokołem badania rejestracyjnego SOLAR-1:<br>• nawrót choroby ≤12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej oraz brak HTH systemowej lub<br>• nawrót choroby >12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej oraz kolejna progresja w trakcie lub po 1. linii HTH systemowej lub<br>• nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi z progresją choroby w trakcie lub po 1. linii HTH systemowej. |

| Zapisy programu | Komentarz |
|---|---|
| Kryteria kwalif kacji/wyłączenia | Dr Bal – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej:<br>„Czy nie warto zawęzić grupę chorych do tych o dobrej kontroli cukrzycy?"<br>W badaniu SOLAR-1 do kryteriów wykluczenia należała zdiagnozowana cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II[&] lub zapalenie trzustki w wywiadzie.<br>Mając na uwadze, że najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w badaniu SOLAR-1 w ramieniu alpelisybu była hiperglikemia (w tym także 3. stopnia), zdaniem Agencji zapisy programu powinny uwzględniać powyższy aspekt. |

[&] Wartość glikemii na czczo ≤140 mg/dL oraz poziom HbA1c ≤6,4%. Kryteria zostały zmodyf kowane w ramach poprawek do protokołu: wykluczono pacjentów z HbA1c ≥6,5% oraz wartością glikemii na czczo ≥126 mg/dL.

**Uwaga dr Wiśniewskiego - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej**

„*Nieprecyzyjne i wykluczające zapisy kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.*

*Przykład: zapis kryteriów kwalifikacji odnoście chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest nieprecyzyjny i może wykluczać cześć takich chorych z terapii w programie lekowym. W mojej opinii zapis ten powinien zawierać jedynie warunek zastosowania leczenia miejscowego na zmiany przerzutowe w OUN, co w połączeniu z zapisem w punkcie 9) kryteriów kwalifikacji, dotyczącym stanu sprawności 0-2 wg ECOG lub WHO powinno być wystarczające do stosowania leczenie inhibitorami CDK4/6 u chorych z przerzutami do OUN.*

*Przykład: Zapis w punkcie 2.2.2 odnośnie leczenie fulvestrantem z inhibitorem CDK4/6 w pierwszej lub drugiej linii jest sprzeczny z zapisem kryteriów kwalifikacji w punkcie 11 podpunktem c) „Leczenie fulvestrantem w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 po progresji po terapii inhibitorem aromatazy, z możliwością wcześniejszego podania jednej linii chemioterapii". W przypadku punktu 11 podpunktu c) jest to leczenie trzeciej linii, co jest sprzeczne w punktem 2.2.2."*

# 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Piqray/alpelisyb we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.11.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych: *piqray, alpelisyb.* W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację (IQWIG 2021). W rekomendacji wskazano możliwą nieznaczną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania w populacji kobiet w stanie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w stosunku do komparatorów. Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania w populacji mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

**Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla Piqray / alpelisyb**

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|---|---|
| **IQWIG 2021** | W leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynn ka wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii w ramach leczenia (neo-)adjuwantowego | Wykazano możliwą nieznaczną korzyść wynikającą ze stosowania alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do komparatorów (ribociclib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ribociclib skojarzony z fulwestrantem, anastrazol, letrozol, fulwestrant lub tamoxifen gdy inhibitory aromatazy nie są odpowiednie).<br>Dostępne dane przedstawiają wyłącznie niekorzystne efekty wynikające ze stosowania alpelesibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w tej populacji. |
| | W leczeniu mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii w ramach leczenia (neo-)adjuwantowego | Nie wykazano dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do komparatora (terapia według uznania lekarza).<br>Nie są dostępne dane pozwalające na ocenę korzyści wynikającej ze stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w tej populacji. |
| | W leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynn ka wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym stadium choroby | Wykazano możliwą nieznaczną korzyść wynikającą ze stosowania alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do komparatorów (abemaciclib/r bocicl b w skojarzeniu z fulwestrantem, tamoxifen, anastrazol, fulwestrant, letrozol, exemestan, everolimus).<br>Dostępne dane przedstawiają wyłącznie niekorzystne efekty wynikające ze stosowania alpelesibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w tej populacji. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|---|---|
| | W leczeniu mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym stadium choroby | Nie wykazano dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do komparatora (terapia według uznania lekarza).<br>Nie są dostępne dane pozwalające na ocenę korzyści wynikającej ze stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w tej populacji. |

# 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniżej tabeli przedstawiono dane dotyczące warunków refundacji wnioskowanego leku w krajach Unii Europejskiej (UE) i Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA), zawartymi we wniosku refundacyjnym.

**Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

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

* – brak informacji o poziomie refundacji

# 11. Kluczowe informacje i wnioski

**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 16.09.2021 r., znak PLR.4500.1463.2021.19.AJA, PLR.4500.1464.2021.19.AJA, PLR.4500.1465.2021.19.AJA (data wpływu do AOTMiT 16.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826;

Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN:07613421024840;

Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.10.2021 r., znak OT.4231.44.2021.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.10.2021 r. pismem znak OT.4321.44.2021.MPK.16 z dnia 26.10.2021.

**Problem zdrowotny**

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych nowotwór złośliwy piersi klasyfikowany jest kodem: C50.

Rak piersi jest to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Stanowi około 23% wszystkich zachorowań z powodu nowotworów złośliwych u kobiet i około 14% zgonów z tego powodu.

Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych. W Polsce w 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75).

**Alternatywne technologie medyczne**

Wnioskodawca jako komparator wskazał fulwestrant.

**Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Analiza skuteczności została oparta na wynikach 3 badań pierwotnych:

- kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją SOLAR-1,
- badanie kliniczne bez grupy kontrolnej BYLieve,
- badanie *Turner 2021*, w którym porównano wyniki z badania BYLieve z danymi RWD.

W badaniu SOLAR-1 wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami ALP+FLV i FLV w zakresie:

- Przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji (HR = 0.48 [95% CI: 0.32; 0.71]) oraz w ocenie badacza (HR = 0.65 [95% CI: 0.50; 0.85]). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11.0 miesięcy w grupie alpelisybu w porównaniu do 5.7 miesięcy w grupie placebo. W zaślepionej ocenie niezależnej komisji mediana PFS wyniosła 11.1 miesięcy w grupie alpelisybu w porównaniu do 3.7 miesięcy w grupie placebo.
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2.08 [95% CI: 1.31; 3.31], NNT = 8 [5; 19]). Odpowiedź stwierdzono u 26.6% pacjentów z grupy alpelisybu w porównaniu do 12.8% pacjentów z grupy placebo.
- uzyskania korzyści klinicznej (definiowanej jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak CR oraz brak PD trwający co najmniej 24 tyg., RR = 1.36 [95% CI: 1.11; 1.66], NNT = 7 [4; 18]). Korzyść kliniczną u 61.5% pacjentów w grupie alpelisybu oraz u 45.3% pacjentów w grupie placebo.

Analiza PFS zgodnie ze kryteriami stratyfikacji i czynnikami demograficznymi wykazała spójne wyniki w predefiniowanych warstwach.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego.

W badaniu BYLieve w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy wykazano:

- medianę PFS wynoszącą 7,3 mies,
- medianę OS wynoszącą 17,3 mies,
- odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 17%.

W badaniu Turner 2021 wykazano istotnie statystycznie wyższą medianę PFS w populacji z badania BYLieve w porównaniu do populacji z rejestru CGDB zarówno w analizie bez dostosowania (7,3 mies. vs 3,6 mies.; p = 0,005) jak w analizie uwzględniającej dostosowanie populacji trzema różnymi metodami (7,3 mies. vs 3,7 mies.; p = 0,004, 8,0 mies. vs 3,5 mies.; p = 0,04, 6,5mies. vs 3,4 mies.; p =0,008).

W badaniu SOLAR-1 stosowanie alpelesibu skojarzonego z fulwestrantem wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia (zgodnie z EORTC QLQ-C30) względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania społecznego (MD = -4,98 [-8,86; -1,09], p = 0,012) oraz objawów – utrata apetytu (MD = 9,13 [0,06; 18,20], p < 0,001) oraz biegunka (MD = 11,76 [4,76; 18,76], p < 0,001) w porównaniu do grupy fulwestrantu.

**Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa badania SOLAR-1 wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia: AE ogółem, AE uznanych za związane z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii, AE do zmiany dawkowania lub czasowego zaprzestania terapii, AE wymagających leczenia SAE ogółem w grupie stosującej alpelisyb skojarzony z fulwestrantem, w porównaniu do grupy fulwestrantu.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu ALP+FLV w miejsce monoterapii FLV

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

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawiono w rozdziale 8.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono jedną rekomendację (IQWIG 2021). W rekomendacji wskazano możliwą nieznaczną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania w populacji kobiet w stanie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w stosunku do komparatorów. Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania w populacji mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

# 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W analizach jako technologię alternatywną wybrano wyłącznie fulwestrant. Nie uwzględniono m.in. inhibitorów CDK 4/6, które są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)", są także rekomendowane przez wytyczne kliniczne oraz wskazywane jako aktualna praktyka w analizach HTA Wnioskodawcy. Zdaniem Agencji, analizy farmakoekonomiczne powinny uwzględniać porównanie ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi. | NIE | Patrz rozdz. 3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę |

# 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

# 14. Źródła


| | |
|---|---|
| **Badania pierwotne i wtórne** | |
| **André 2019** | André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisyb for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904. |
| **Rugo 2020** | Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, Jurado JC, Juric D, Mayer I, Ciruelos EM, Iwata H, Conte P, Campone M, Wi ke C, Mills D, Lteif A, Miller M, Gaudenzi F, Lo bl S. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisyb plus fulwestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Ann Oncol. 2020 Aug;31(8):1001-1010. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.001. Epub 2020 May 13. |
| **André 2020** | André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu YS, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, Kaper M, Miller M, Conte PF, Iwata H, Rugo HS. Alpelisyb plus fulwestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):208-217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011. Epub 2020 Nov 25. |
| **Ciruelos 2021** | Eva Maria Ciruelos, Hope S. Rugo, Ingrid A. Mayer, Christelle Levy, Frédéric Forget, Juan Ignacio Delgado Mingorance, Tamar Safra, Norikazu Masuda, Yeon Hee Park, Dejan Juric, Pierfranco Conte, Mario Campone, Sibylle Loibl, Hiroji Iwata, Xiaolei Zhou, Jinhee Park, Antonia Ridolfi, Ines Lorenzo, and Fabrice André Journal of Clinical Oncology 2021 39:18, 2005-2015 |
| **Rugo 2021** | Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, Park YH, Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner N, Sophos N, Zarate JP, Arce C, Shen YM, Turner S, Kanakamedala H, Hsu WC, Chia S. Alpelisyb plus fulwestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inh bitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):489-498. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 May;22(5):e184. PMID: 33794206. |
| **Turner 2021** | Turner S, Chia S, Kanakamedala H, Hsu W-C, Park J, Chandiwana D, Ridolfi A, Yu C-L, Zarate JP, Rugo HS. (2021) Effectiveness of Alpelisyb + Fulwestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2–, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. The Oncologist 26(7):e1133–e1142. |
| **Rekomendacje kliniczne i finansowe** | |
| **ESMO 2021** | A. Gennari, F. André, C.H. Barrios, J. Cortés, E. de Azambuja, A. DeMichele, R. Dent, D. Fenlon, J. Gligorov, S.A. Hurvitz, S.-A. Im, D. Krug, W.G. Kunz, S. Loi, F. Penault-Llorca, J. Ricke, M. Robson, H.S. Rugo, C. Saura, P. Schmid, C.F. Singer, T. Spanic, S.M. Tolaney, N.C. Turner, G. Curigliano, S. Loibl, S. Paluch-Shimon, N. Harbeck, ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆,Annals of Oncology, 2021, |
| **ESMO 2020** | Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449. |
| **NCCN 2021** | National Compregensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breat Cancer. Version 8.2021. |
| **PTOK 2020** | Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2020) Breast cancer. Oncol Clin Pract 16(5):207–260. |
| **IQWIG 2021** | IQWIG. [A20-81] Alpelisib (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: https://www.iqwig.de/en/projects/a20-81.html (3.3.2021). |
| **Pozostałe publikacje** | |
| **ROB2** | Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898. |
| **RECIST 1.1.** | Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, Wersja 1.1. https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/ |
| **Raporty KRN** | Raporty KRN. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor. [data dostępu: 8.11.2021] |
| **Nowikiewicz 2015** | Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. (2015) Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. Contemp Oncol (Pozn) 19(4):284–289. |
| **Obwieszczenie MZ** | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r [data dostępu: 08.11.2021]. |

| | |
|---|---|
| **Więckowska 2015** | Więckowska B. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych Tom I: Onkologia, 2015. |
| **Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ** | Ministerstwo Zdrowia. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2015 [data dostępu: 8.11.2021]. |
| **Afinitor 2016** | Analiza ekonomiczna. Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. MAHTA Sp. z o.o., 2016. |
| **ChPL Piqray** | Charakterystyka produktu leczniczego – Piqray (alpelisyb). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 8.11.2021]. |
| **Faupel-Badger 2010** | Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Fa k RT, Andaya A, Pfeiffer RM, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2010) Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br. J. Cancer* 103(7):1097–1102. |
| **Faupel-Badger 2014** | Faupel-Badger JM, Duggan MA, Sherman ME, Garcia-Closas M, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2014) Prolactin receptor expression and breast cancer: relationships with tumor characteristics among pre and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Horm Cancer* 5(1):42–50. |

# 15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0; Kraków, październik 2021.

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA; [redacted]; Wersja 2.0, Kraków, październik 2021.

Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Zał. 7. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 49. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r.**

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego** | | | | | | | |
| **Palbocyklib** | | | | | | | |
| Ibrance (palbociclibum), kapsułki twarde, 100 mg | 21 szt. | 05907636977087 | 9666,00 | 10149,30 | 10149,30 | bezpłatny | 0 |
| Ibrance (palbociclibum), kapsułki twarde, 125 mg | 21 szt | 05907636977094 | 9666,00 | 10149,30 | 10149,30 | bezpłatny | 0 |
| Ibrance (palbociclibum), kapsułki twarde, 75 mg | 21 szt | 05907636977070 | 9666,00 | 10149,30 | 10149,30 | bezpłatny | 0 |
| Ibrance (palbociclibum), tabl. powl., 100 mg | 21 szt | 05415062353684 | 9666,00 | 10149,30 | 10149,30 | bezpłatny | 0 |
| Ibrance (palbociclibum), tabl. powl., 125 mg | 21 szt | 05415062353691 | 9666,00 | 10149,30 | 10149,30 | bezpłatny | 0 |
| Ibrance (palbociclibum), tabl. powl., 75 mg | 21 szt | 05415062353677 | 9666,00 | 10149,30 | 10149,30 | bezpłatny | 0 |
| **Rybocyklib** | | | | | | | |
| Kisqali (ribociclibum), tabl. powl., 200 mg | 63 szt. | 05909991336769 | 10267,32 | 10780,69 | 10780,69 | bezpłatny | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Abemacyklib** | | | | | | | |
| Verzenios (abemaciclibum), tabl. powl., 100 mg | 70 szt. | 05014602500986 | 12336,30 | 12953,12 | 12953,12 | bezpłatny | 0 |
| Verzenios (abemaciclibum), tabl. powl., 150 mg | 70 szt. | 05014602500993 | 12336,30 | 12953,12 | 12953,12 | bezpłatny | 0 |
| Verzenios (abemaciclibum), tabl. powl., 50 mg | 70 szt. | 05014602500979 | 12336,30 | 12953,12 | 12953,12 | bezpłatny | 0 |
| **A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym** | | | | | | | |
| **Anastrozol** | | | | | | | |
| Anastrozol Bluefish (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990802432 | 40,28 | 42,29 | 51,11 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Anastrozol Teva (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909991324315 | 37,80 | 39,69 | 48,51 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Anastrozol Teva (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990082162 | 46,98 | 49,33 | 51,70 | bezpłatny do limitu | 6,45 |
| Apo-Nastrol (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990802050 | 48,44 | 50,86 | 51,70 | bezpłatny do limitu | 7,98 |
| Arimidex (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 szt. (2 blist. po 14 szt.) | 05909990756711 | 70,33 | 73,85 | 51,70 | bezpłatny do limitu | 30,97 |
| Atrozol (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 szt. (1 poj. po 28 szt.) | 05909991090029 | 47,52 | 49,90 | 51,70 | bezpłatny do limitu | 7,02 |
| Egistrozol (anastrozolum), tabl. powl., 1 mg | 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.) | 05909990082148 | 51,62 | 54,20 | 51,70 | bezpłatny do limitu | 11,33 |
| **Eksemestan** | | | | | | | |
| Etadron (exemestanum), tabl. powl., 25 mg | 30 szt. | 05909990798094 | 62,64 | 65,77 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 19,51 |
| Glandex (exemestanum), tabl. powl., 25 mg | 30 szt. | 05909990812202 | 62,76 | 65,90 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 19,64 |
| Symex (exmestanum),, tabl. drażowane, 25 mg | 30 szt. | 05909991335489 | 62,64 | 65,77 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 19,51 |
| **Letrozol** | | | | | | | |
| Aromek (letrozolum), tabl. powl., 2.5 mg | 30 szt. | 05909991060718 | 44,06 | 46,26 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Clarzole (letrozolum), tabl. powl., 2.5 mg | 30 szt. | 05909990799923 | 48,82 | 51,26 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 5,00 |
| Etruzil (letrozolum), tabl. powl., 2.5 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990710201 | 51,62 | 54,20 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 7,95 |
| Lametta (letrozolum), tabl. powl., 2.5 mg | 30 szt. | 05909991061111 | 44,06 | 46,26 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Letrozole Bluefish (letrozolum), tabl. powl., 2.5 mg | 30 szt. | 05909990794683 | 43,20 | 45,36 | 54,49 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Symletrol (letrozolum), tabl. powl., 2.5 mg | 30 szt. | 05909990956395 | 47,30 | 49,67 | 55,39 | bezpłatny do limitu | 3,41 |
| **Octan medroksyprogesteronu** | | | | | | | |
| Depo-Provera (medroxyprogesteronum), zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml | 1 fiol. po 3,3 ml | 05909990236510 | 10,96 | 11,51 | 15,31 | ryczałt | 3,20 |
| **Metotreksat** | | | | | | | |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Methotrexat-Ebewe (methotrexatum), tabl., 10 mg | 50 szt. | 05909990453924 | 32,36 | 33,98 | 38,43 | bezpłatny do limitu | 2,98 |
| Methotrexat-Ebewe (methotrexatum), tabl., 5 mg | 50 szt. | 05909990453825 | 16,18 | 16,99 | 19,21 | bezpłatny do limitu | 2,57 |
| **Octan megestrolu** | | | | | | | |
| Cachexan (megestroli acetas), zawiesina doustna, 40 mg/ml | 240 ml | 05909990614608 | 116,64 | 122,47 | 137,09 | ryczałt | 6,40 |
| Megace (megestroli acetas), zawiesina doustna, 40 mg/ml | 240 ml | 05909990437627 | 116,64 | 122,47 | 137,09 | ryczałt | 6,40 |
| Megalia (megestroli acetas), zawiesina doustna, 40 mg/ml | 240 ml | 05909991054519 | 117,72 | 123,61 | 137,09 | ryczałt | 7,54 |
| Megastril (megestroli acetas), zawiesina doustna, 40 mg/ml | 1 but.po 240 ml | 05909990895977 | 116,64 | 122,47 | 137,09 | ryczałt | 6,40 |
| **Tamoksyfen** | | | | | | | |
| Nolvadex D (tamoxifenum), tabl. powl., 20 mg | 30 szt. | 05909990127412 | 14,58 | 15,31 | 13,88 | bezpłatny do limitu | 4,94 |
| Tamoxifen Sandoz (tamoxifenum), tabl. powl., 20 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990331017 | 9,83 | 10,32 | 13,88 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Tamoxifen-EGIS (tamoxifenum), tabl., 20 mg | 30 szt. | 05909990775316 | 9,88 | 10,37 | 13,88 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| **Goserelina** | | | | | | | |
| Reseligo (goserelinum), implant w amp.-strz., 3.6 mg | 1 szt. | 05909991256197 | 151,20 | 158,76 | 175,20 | ryczałt | 3,20 |
| Xanderla (goserelinum), implant w amp.-strz., 3.6 mg | 1 amp.-strzyk. | 05909991335564 | 151,20 | 158,76 | 175,20 | ryczałt | 3,20 |
| Zoladex (goserelinum), implant podskórny, 3.6 mg | 1 amp.-strzyk. | 05909990082315 | 232,20 | 243,81 | 175,20 | ryczałt | 88,25 |
| **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym** | | | | | | | |
| **Cisplatyna** | | | | | | | |
| Cisplatinum Accord (cisplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 05909990838745 | 6,26 | 6,57 | 6,57 | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum Accord (cisplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 05909990894772 | 62,64 | 65,77 | 65,77 | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum Accord (cisplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml | 05909990838769 | 31,32 | 32,89 | 32,89 | bezpłatny | 0 |
| Cisplatin-Ebewe (cisplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 05909990958535 | 71,28 | 74,84 | 74,84 | bezpłatny | 0 |
| Cisplatin-Ebewe (cisplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990958481 | 9,03 | 9,48 | 9,48 | bezpłatny | 0 |
| Cisplatin-Ebewe (cisplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990958504 | 42,12 | 44,23 | 44,23 | bezpłatny | 0 |
| **Cyklofosfamid** | | | | | | | |
| Endoxan (cyclophosphamidum), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g | 1 fiol.po 75 ml | 05909990241019 | 54,96 | 57,71 | 57,71 | bezpłatny | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Endoxan (cyclophosphamidum), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg | 1 fiol.po 10 ml | 05909990240913 | 14,58 | 15,31 | 11,54 | bezpłatny | 0 |
| Endoxan (cyclophosphamidum), tabl. drażowane, 50 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 05909990240814 | 72,52 | 76,15 | 76,15 | bezpłatny | 0 |
| **Docetaksel** | | | | | | | |
| Docetaxel – Ebewe (docetaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 16 ml | 05909990850280 | 432,00 | 453,60 | 453,60 | bezpłatny | 0 |
| Docetaxel – Ebewe (docetaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 2 ml | 05909990777006 | 54,00 | 56,70 | 56,70 | bezpłatny | 0 |
| Docetaxel – Ebewe (docetaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 8 ml | 05909990777020 | 216,00 | 226,80 | 226,80 | bezpłatny | 0 |
| Docetaxel Accord (docetaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 05909990994557 | 32,40 | 34,02 | 34,02 | bezpłatny | 0 |
| Docetaxel Accord (docetaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 4 ml | 05909990994564 | 129,60 | 136,08 | 136,08 | bezpłatny | 0 |
| Docetaxel Accord (docetaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 8 ml | 05909990994601 | 259,20 | 272,16 | 272,16 | bezpłatny | 0 |
| **Doksorubicyna** | | | | | | | |
| Adriblastina PFS (doxorubicinum), roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990471027 | 36,72 | 38,56 | 38,56 | bezpłatny | 0 |
| Adriblastina PFS (doxorubicinum), roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990471010 | 10,93 | 11,48 | 11,48 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg | 1 fiol.po 5 ml | 05909990429011 | 8,64 | 9,07 | 9,07 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 50 ml | 05909990614837 | 82,08 | 86,18 | 86,18 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 100 ml | 05909990614844 | 164,16 | 172,37 | 172,37 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 25 ml | 05909990429028 | 41,04 | 43,09 | 43,09 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 25 ml | 05909990851393 | 30,24 | 31,75 | 31,75 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909990851409 | 120,96 | 127,01 | 127,01 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990851386 | 6,70 | 7,04 | 7,04 | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991141882 | 61,56 | 64,64 | 64,64 | bezpłatny | 0 |
| **Doksorubicyna liposomalna** | | | | | | | |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Myocet / Myocet liposomal (doxorubicinum), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg | 2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) | 05909990213559 | 3580,20 | 3759,21 | 3759,21 | bezpłatny | 0 |
| **Liposomalna doksorubicyna pegylowana** | | | | | | | |
| Caelyx / Caelyx pegylated liposomal (doxorubicinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990983018 | 1462,86 | 1536,00 | 1536,00 | bezpłatny | 0 |
| **Epirubicyna** | | | | | | | |
| Epirubicin – Ebewe (epirubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg | 1 fiol.po 5 ml | 05909991104313 | 27,00 | 28,35 | 28,35 | bezpłatny | 0 |
| Epirubicin – Ebewe (epirubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 50 ml | 05909991104337 | 270,00 | 283,50 | 283,50 | bezpłatny | 0 |
| Epirubicin – Ebewe (epirubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 100 ml | 05909991104344 | 540,00 | 567,00 | 567,00 | bezpłatny | 0 |
| Epirubicin – Ebewe (epirubicini hydrochloridum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 25 ml | 05909991104320 | 135,00 | 141,75 | 141,75 | bezpłatny | 0 |
| Epirubicin Accord (epirubicini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991029869 | 164,16 | 172,37 | 172,37 | bezpłatny | 0 |
| Farmorubicin PFS (epirubicini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990752515 | 128,50 | 134,93 | 134,93 | bezpłatny | 0 |
| Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 05909990796373 | 24,84 | 26,08 | 26,08 | bezpłatny | 0 |
| **Etopozyd** | | | | | | | |
| Etoposid – Ebewe (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 5 ml | 05909990776115 | 20,52 | 21,55 | 21,55 | bezpłatny | 0 |
| Etoposid – Ebewe (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 10 ml | 05909990776214 | 41,04 | 43,09 | 43,09 | bezpłatny | 0 |
| Etoposid – Ebewe (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg | 1 fiol.po 20 ml | 05909990776313 | 82,08 | 86,18 | 86,18 | bezpłatny | 0 |
| Etoposid – Ebewe (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 2,5 ml | 05909990776016 | 12,31 | 12,93 | 12,93 | bezpłatny | 0 |
| Etopozyd Accord (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909991233297 | 30,13 | 31,64 | 31,64 | bezpłatny | 0 |
| Etopozyd Accord (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909991233303 | 60,37 | 63,39 | 63,39 | bezpłatny | 0 |
| Etopozyd Accord (etoposidum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909991198121 | 11,88 | 12,47 | 12,47 | bezpłatny | 0 |
| **Fluorouracyl** | | | | | | | |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 Fluorouracil – Ebewe (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg | 1 fiol.po 20 ml | 05909990450633 | 14,57 | 15,30 | 15,30 | bezpłatny | 0 |
| 5 Fluorouracil – Ebewe (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909990336258 | 72,36 | 75,98 | 75,98 | bezpłatny | 0 |
| Fluorouracil 1000 medac (fluorouracilum), oztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909990477913 | 14,47 | 15,19 | 15,19 | bezpłatny | 0 |
| Fluorouracil 500 medac (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990477814 | 7,56 | 7,94 | 7,94 | bezpłatny | 0 |
| Fluorouracil 5000 medac (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909990478019 | 72,36 | 75,98 | 75,98 | bezpłatny | 0 |
| Fluorouracil Accord (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 05909990774784 | 6,05 | 6,35 | 6,35 | bezpłatny | 0 |
| Fluorouracil Accord (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 05909990774807 | 60,48 | 63,50 | 63,50 | bezpłatny | 0 |
| Fluorouracil Accord (fluorouracilum), roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 05909990774791 | 12,10 | 12,71 | 12,71 | bezpłatny | 0 |
| **Fulwestrant** | | | | | | | |
| Faslodex (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł. | 05909990768875 | 2700,00 | 2835,00 | 816,48 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant EVER Pharma (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml | 05909991411022 | 518,40 | 544,32 | 544,32 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Glenmark (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991441777 | 603,72 | 633,91 | 633,91 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Mylan (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05901797710026 | 518,40 | 544,32 | 544,32 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Pharmascience (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991441630 | 614,52 | 645,25 | 645,25 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Sandoz (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991250683 | 621,00 | 652,05 | 652,05 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Stada (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991422189 | 507,60 | 532,98 | 532,98 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant SUN (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991389765 | 518,40 | 544,32 | 544,32 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Teva (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991317331 | 777,60 | 816,48 | 816,48 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Zentiva (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml | 05909991441562 | 518,40 | 544,32 | 544,32 | bezpłatny | 0 |
| Fulwestrant Accord (fulwestrantum), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml | 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły | 05909991399221 | 516,24 | 542,05 | 542,05 | bezpłatny | 0 |
| **Gemcytabina** | | | | | | | |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gemcitabinum Accord (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990976089 | 81,00 | 85,05 | 85,05 | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum Accord (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 05909990976096 | 118,80 | 124,74 | 124,74 | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum Accord (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 2 ml | 05909990976072 | 17,82 | 18,71 | 18,71 | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum Accord (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909990976102 | 162,00 | 170,10 | 170,10 | bezpłatny | 0 |
| Gemsol (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fiol.po 25 ml | 05909990871032 | 102,60 | 107,73 | 107,73 | bezpłatny | 0 |
| Gemsol (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 5 ml | 05909990870998 | 27,00 | 28,35 | 28,35 | bezpłatny | 0 |
| Gemsol (gemcitabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg | 1 fiol.po 50 ml | 05909990871049 | 205,20 | 215,46 | 215,46 | bezpłatny | 0 |
| **Ifosfamid** | | | | | | | |
| Holoxan (ifosfamidum), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g | 1 fiol. | 05909990241118 | 120,42 | 126,44 | 126,44 | bezpłatny | 0 |
| Holoxan (ifosfamidum), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g | 1 fiol. | 05909990241217 | 217,62 | 228,50 | 228,50 | bezpłatny | 0 |
| **Kapecytabina** | | | | | | | |
| Capecitabine Accord (capecitabinum), tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 05055565707531 | 74,52 | 78,25 | 68,04 | bezpłatny | 0 |
| Capecitabine Accord (capecitabinum), tabl. powl., 300 mg | 60 szt. | 05055565709153 | 149,04 | 156,49 | 136,08 | bezpłatny | 0 |
| Capecitabine Accord (capecitabinum), tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 05055565707548 | 432,00 | 453,60 | 453,60 | bezpłatny | 0 |
| Capecitabine Glenmark (capecitabinum), tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 05909991004736 | 75,49 | 79,26 | 68,04 | bezpłatny | 0 |
| Capecitabine Glenmark (capecitabinum), tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 05909991004699 | 503,28 | 528,44 | 453,60 | bezpłatny | 0 |
| Ecansya (capecitabinum), tabl. powl., 150 mg | 60 tabl. | 05909991011079 | 113,40 | 119,07 | 68,04 | bezpłatny | 0 |
| Ecansya (capecitabinum), tabl. powl., 500 mg | 120 tabl. | 05909991011239 | 756,00 | 793,80 | 453,60 | bezpłatny | 0 |
| Xeloda (capecitabinum), tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 05909990893515 | 585,36 | 614,63 | 453,60 | bezpłatny | 0 |
| **Karboplatyna** | | | | | | | |
| Carbomedac (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 100 ml | 05909990816194 | 257,04 | 269,89 | 269,89 | bezpłatny | 0 |
| Carbomedac (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 05909990816163 | 39,96 | 41,96 | 41,96 | bezpłatny | 0 |
| Carbomedac (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 45 ml | 05909990816170 | 102,06 | 107,16 | 107,16 | bezpłatny | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Carbomedac (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 05909990816156 | 18,25 | 19,16 | 19,16 | bezpłatny | 0 |
| Carbomedac (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 60 ml | 05909990816187 | 170,64 | 179,17 | 179,17 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin – Ebewe (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 5 ml | 05909990450015 | 24,62 | 25,85 | 25,85 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin – Ebewe (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 05909990450022 | 45,90 | 48,20 | 48,20 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin – Ebewe (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 05909990450039 | 139,32 | 146,29 | 146,29 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin – Ebewe (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 60 ml | 05909990662753 | 186,84 | 196,18 | 196,18 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Accord (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 15 ml | 05909990776733 | 36,72 | 38,56 | 38,56 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Accord (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 45 ml | 05909990776740 | 104,76 | 110,00 | 110,00 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Accord (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990776726 | 12,74 | 13,38 | 13,38 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Accord (carboplatinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 60 ml | 05909990851058 | 131,76 | 138,35 | 138,35 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Pfizer (carboplatinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 05909990477425 | 41,90 | 44,00 | 44,00 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Pfizer (carboplatinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 05909990477432 | 102,28 | 107,39 | 107,39 | bezpłatny | 0 |
| Carboplatin Pfizer (carboplatinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990477418 | 24,84 | 26,08 | 26,08 | bezpłatny | 0 |
| **Metotreksat** | | | | | | | |
| Methotrexat – Ebewe (methotrexatum), tabl., 10 mg | 50 szt. | 05909990453924 | 32,36 | 33,98 | 33,98 | bezpłatny | 0 |
| Methotrexat – Ebewe (methotrexatum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990333936 | 378,00 | 396,90 | 297,68 | bezpłatny | 0 |
| Metotreksat Accord (methotrexatum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909991333447 | 283,50 | 297,68 | 297,68 | bezpłatny | 0 |
| **Paklitaksel** | | | | | | | |
| Paclitaxel Kabi (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909990874446 | 259,20 | 272,16 | 272,16 | bezpłatny | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Paclitaxel Kabi (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 16,7 ml | 05909990874361 | 51,30 | 53,87 | 53,87 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel Kabi (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990874385 | 72,90 | 76,55 | 76,55 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel Kabi (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990874347 | 26,46 | 27,78 | 27,78 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel Kabi (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990874408 | 145,80 | 153,09 | 153,09 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 16,7 ml | 05909990018390 | 108,00 | 113,40 | 113,40 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiol.po 25 ml | 05909990018406 | 145,80 | 153,09 | 153,09 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg | 1 fiol.po 5 ml | 05909990018383 | 32,40 | 34,02 | 34,02 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg | 1 fiol.po 50 ml | 05909990018420 | 324,00 | 340,20 | 340,20 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. a 16,7 ml | 05909990840274 | 48,60 | 51,03 | 51,03 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 05909990840267 | 14,58 | 15,31 | 15,31 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml | 05909990840281 | 145,80 | 153,09 | 153,09 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909991037093 | 259,20 | 272,16 | 272,16 | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909991037086 | 72,90 | 76,55 | 76,55 | bezpłatny | 0 |
| **Tamoksyfen** | | | | | | | |
| Nolvadex D (tamoxifenum), tabl. powl., 20 mg | 30 szt. | 05909990127412 | 14,58 | 15,31 | 15,31 | bezpłatny | 0 |
| Tamoxifen-EGIS (tamoxifenum), tabl., 20 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990775316 | 9,88 | 10,37 | 10,37 | bezpłatny | 0 |
| **Winkrystyna** | | | | | | | |
| Vincristine Teva (vincristini sulfas), roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 05909990669493 | 24,84 | 26,08 | 26,08 | bezpłatny | 0 |
| Vincristine Teva (vincristini sulfas), roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990669523 | 124,20 | 130,41 | 130,41 | bezpłatny | 0 |
| **Winorelbina** | | | | | | | |
| Navelbine (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 1 ml | 05909990173617 | 529,20 | 555,66 | 226,80 | bezpłatny | 0 |
| Navelbine (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 5 ml | 05909990173624 | 2646,00 | 2778,30 | 1134,00 | bezpłatny | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Navelbine (vinorelbinum), kaps. miękkie, 20 mg | 1 kaps. | 05909990945016 | 174,59 | 183,32 | 136,08 | bezpłatny | 0 |
| Navelbine (vinorelbinum), kaps. miękkie, 30 mg | 1 kaps. | 05909990945115 | 261,88 | 274,97 | 204,12 | bezpłatny | 0 |
| Navirel (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 1 ml | 05909990573325 | 540,00 | 567,00 | 226,80 | bezpłatny | 0 |
| Navirel (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 5 ml | 05909990573349 | 1285,20 | 1349,46 | 1134,00 | bezpłatny | 0 |
| Neocitec (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 1 ml | 05909990668045 | 32,40 | 34,02 | 22,68 | bezpłatny | 0 |
| Neocitec (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 5 ml | 05909990668052 | 162,00 | 170,10 | 113,40 | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbine Accord (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 1 ml | 05909991314439 | 21,60 | 22,68 | 22,68 | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbine Accord (vinorelbinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 5 ml | 05909991314446 | 108,00 | 113,40 | 113,40 | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbine Alvogen (vinore binum), kaps. miękkie, 20 mg | 1 kaps. | 05909991402365 | 129,60 | 136,08 | 136,08 | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbine Alvogen (vinore binum), kaps. miękkie, 30 mg | 1 kaps. | 05909991402389 | 194,40 | 204,12 | 204,12 | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbine Alvogen (vinorelbinum), kaps. miękkie, 80 mg | 1 kaps. | 05909991402402 | 518,40 | 544,32 | 544,32 | bezpłatny | 0 |