Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wniosek o objęcie refundacją leku Truqap (kapiwasertyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.11.2025

Data ukończenia: 24 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: AstraZeneca AB.*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).*
***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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca AB oraz Novartis Poland Sp. z o.o.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności**: AstraZeneca AB oraz Novartis Poland Sp. z o.o.*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse event/s)
AESI	zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBR	korzyść kliniczna (ang. clinical benefit rate)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. European public assessment report)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; International Classification of Diseases)
ICUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
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. 2022 poz. 2301)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares)
MCBS	skala wielkości korzyści klinicznych (ang. Magnitude of Clinical Benefit Scale)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NDO	nie do oceny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat)
NO	nie osiągnięto
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	placebo
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	czas wolny od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update reports)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RMP	plan zarzadzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
RoB2	oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE/SAEs	poważne zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event/s)

SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
StD	choroba stabilna (ang. stable disease)
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
UPL	uzgodniony program lekowy
URPL/ URPLWMiPB	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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
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 i wnioskowane wskazanie ... 10
3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 14
3.1.1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 14
3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 15
3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania ... 15
3.1.2.2 Ocena analityków Agencji ... 15
3.2 Problem zdrowotny ... 16
3.3 Liczebność populacji wnioskowanej ... 19
3.4 Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 24
3.4.1 Opinie ekspertów klinicznych ... 28
3.5 Refundowane technologie medyczne ... 41
3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę ... 42
4. Ocena analizy klinicznej ... 43
4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy ... 43
4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 43
4.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy ... 45
4.1.3 Ocena strategii wyszukiwania ... 45
4.1.4 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy ... 46
4.1.4.1 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy ... 54
4.1.5 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy ... 56
4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 58
4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy ... 58
4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności ... 58
4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 67
4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł ... 73
4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 73
4.2.2.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 73
4.3 Komentarz Agencji ... 77

5. Ocena analizy ekonomicznej ... 81
5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 81
5.1.1 Opis i struktura modelu Wnioskodawcy ... 81
5.1.2 Dane wejściowe do modelu ... 82
5.2 Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 86
5.2.1 Wyniki analizy podstawowej ... 86
5.2.2 Wyniki analizy progowej ... 87
5.2.3 Wyniki analizy wrażliwości ... 88
5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 90
5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy ... 91
5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu ... 91
5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 91
5.3.4 Obliczenia własne Agencji ... 92
5.4 Komentarz Agencji ... 92
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 94
6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy ... 94
6.1.1 Opis modelu Wnioskodawcy ... 94
6.1.2 Dane wejściowe do modelu ... 95
6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy ... 98
6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy ... 99
6.3.1 Ocena modelu Wnioskodawcy ... 100
6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości ... 101
6.3.3 Obliczenia własne Agencji ... 102
6.4 Komentarz Agencji ... 102
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 104
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 108
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 111
10. Kluczowe informacje i wnioski ... 113
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 120
12. Źródła ... 121
13. Załączniki ... 123

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	19.02.2025 r. PLR.4500.4029.2024.14.MKO PLR.4500.4030.2024.15.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
  - Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 200 mg, 64 szt., GTIN: 05000456083126;
  - Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 160 mg, 64 szt. GTIN: 05000456083119;
- Wnioskowane wskazanie:
  - 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:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca:
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1 Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.02.2025 r., znak PLR.4500.4029.2024.14.MKO, PLR.4500.4030.2024.15.MKO (data wpłynięcia do AOTMiT 19.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 200 mg, 64 szt., GTIN: 05000456083126;
- Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 160 mg, 64 szt. GTIN: 05000456083119;

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2025 r., znak OT.423.1.11.2025.9.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.03.2025 r.

2.2 Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.0. Kraków 2024. Ostatnia aktualizacja dnia 24 października 2024 r.
- Analiza Kliniczna. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.0. Kraków 2024. Ostatnia aktualizacja dnia 24 października 2024 r.
- Analiza Ekonomiczna. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.1. Kraków 2025. Ostatnia aktualizacja dnia 21 marca 2025 r.
- Analiza wpływu na budżet płatnika. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.1. Kraków 2025. Ostatnia aktualizacja dnia 21 marca 2025 r.
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa OT.423.1.11.2025.9.MR z dnia 7 marca 2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1 Technologia wnioskowana

3.1.1 Informacje podstawowe

3.1.1.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 200 mg, 64 szt., GTIN: 05000456083126 Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 160 mg, 64 szt. GTIN: 05000456083119
Kod ATC	L01EX27, Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	kapiwasertyb
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kapiwasertyb jest silnym, selektywnym inhibitorem aktywności kinazowej wszystkich 3 izoform kinazy serynowo-treoninowej AKT (AKT1, AKT2 i AKT3). AKT jest głównym przekaźnikiem sygnału w kaskadzie 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) regulującej liczne procesy komórkowe, w tym: przeżycie komórek, ich proliferację, cykl komórkowy, metabolizm, transkrypcję genów i migrację komórek. Aktywacja AKT w nowotworach jest skutkiem: aktywacji wyższych etapów przez inne szlaki sygnałowe, mutacji w genie AKT1, utraty funkcji homologu fosfatazy i tensyny (ang. Phosphatase and Tensin Homolog, PTEN) oraz mutacji w podjednostce katalitycznej PI3K (PIK3CA). Kapiwasertyb zmniejsza wzrost linii komórkowych wywodzących się z guzów litych i zaburzeń hematologicznych, w tym linii komórkowych raka piersi z mutacjami PIK3CA lub AKT1 bądź bez tych mutacji lub ze zmianami w genie PTEN. Leczenie kapiwasertybem i fulwestrantem wykazywało odpowiedź przeciwnowotworową w szeregu modeli PDX ludzkiego raka piersi ER+ reprezentujących różne podtypy raka piersi. Obejmowały one modele z wykrywalnymi mutacjami lub zmianami w genach PIK3CA, PTEN lub AKT1 bądź bez tych mutacji i zmian.
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
Kryteria kwalifikacji	W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.: (…) 2) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego - po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6 (…). **Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu; 6) udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu; 7) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): - stan po obustronnym usunięciu jajników,

	- brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6 lub kapiwasertybu; b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6 lub kapiwasertybu; c) mężczyźni (należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania kapiwasertybu; 10) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): a) stan po obustronnym usunięciu jajników, b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn), c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH, lub mężczyźni. Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu; 11) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 13) 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). Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające: a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, albo b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 14) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem, lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6; 15) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 16) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 17) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 18) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

Kryteria wyłączenia z programu	**3. Kryteria wyłączenia z programu:** 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 4) obniżenie sprawności: a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi, b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG– w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuacje leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku; 8) brak współpracy.
Czas leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.
Dawkowanie	**2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego:** (…) Zalecana maksymalna dobowa dawka **kapiwasertybu**: 800 mg/dobę (codziennie przez 4 dni, następnie przerwa 3 dni w każdym tygodniu, 1 cykl trwa 28 dni). (…) Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem lub **kapiwasertybem**: 500mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc). (…) Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.
Badania przy kwalifikacji	**2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:** a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), b) badanie mutacji germinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu, c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu - tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), d) potwierdzona co najmniej jedna zmiana w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej), e) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu, f) morfologia krwi z rozmazem, g) stężenie kreatyniny, h) aktywność AlAT, i) aktywność AspAT, j) stężenie bilirubiny, k) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem, l) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem, kapiwasertybem oraz pembrolizumabem, m) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, n) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem i kapiwasertybem, o) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, p) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian, q) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej), r) EKG,

	s) ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2, t) konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2). u) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.
Monitorowanie leczenia	**2.2. Monitorowanie leczenia** 1) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) stężenie kreatyniny, c) aktywność AlAT, d) aktywności AspAT, e) stężenie bilirubiny, f) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu, kapiwasertybu i pembrolizumabu, g) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c - tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu, h) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6 oraz kapiwasertybem, i) EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych), j) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem. Badania wykonuje się: - przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące - w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu, trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, - przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem, - dodatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem, - co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6, - badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g) co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w ppkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące - w przypadku leczenia alpelisybem oraz kapiwasertybem, - morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące - w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem, - przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekan, - podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia, - przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e, - nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku w leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j; 2) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisybu, kapiwasertybu, talazoparybu, olaparybu oraz sacytuzumabu gowitekanu: a) EKG, b) ECHO, c) konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych, d) TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc; 3) badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej): a) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), b) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie), d) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu,

	e) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6 oraz kapiwasertybu, f) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu). Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem. W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).
Monitorowanie programu	**3. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedz (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Źródło: ChPL Truqap; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17 czerwca 2024 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Truqap jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Źródło: ChPL Truqap; EMA: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truqap [dostęp: 15.04.2025 r.]

3.1.1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Truqap nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2 Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wnioskowane wskazanie jest definiowane przez szczegółowe kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Truqap.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Truqap jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Truqap w ocenianym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaznacza, iż takie podejście jest spójne z praktyką refundacyjną w Polsce, w ramach której substancje czynne refundowane w programach lekowych zwyczajowo umieszczane są w odrębnych grupach. Należy mieć jednak na uwadze brak wykazania przewagi w ramach AKL nad finansowanym w ramach programu leczeniem ALPE+FULV.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Truqap obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. Risk Sharing Scheme) [redacted]

3.2 Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka)

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/1151,nowotwor_zlosliwy_piersi_(sutka) [dostęp: 16.04.2025 r.]

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia

W 2021 r. zarejestrowano w Polsce 21 246 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 31,8/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 469 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 7,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (w Polsce ~150 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi w Polsce powoli się zwiększa, a umieralność utrzymuje się na stałym poziomie.

Etiologia i patogeneza

U blisko 75% chorych na raka piersi nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka zachorowania. Do czynników większego ryzyka zachorowania należą:

1) wiek – wzrost zachorowalności >35 r.ż., szczyt w grupie wiekowej 50–70 lat;
2) czynniki genetyczne:
   a) występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy ~10% chorych), szczególnie u krewnych 1. stopnia (u 1 krewnej – wzrost ryzyka 1,8 razy, u 2 krewnych ~2,9 razy). Ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35 r.ż.;
   b) rak piersi uwarunkowany genetycznie (5–10% wszystkich zachorowań);
3) czynniki hormonalne:
   a) endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (>55 r.ż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (>30 r.ż.);
   b) egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny (indukcja nowotworu lub promocja nowotworowa wcześniejszych zmian przedrakowych), długotrwała hormonalna terapia zastępcza (ryzyko związane z czynnikami egzogennymi wzrasta od kilku do ~30%, w zależności od długości czasu ekspozycji na estrogeny);
4) otyłość (zwłaszcza u kobiet po menopauzie) i niedostateczna aktywność fizyczna;
5) choroby proliferacyjne – stwierdzenie zmian rozrostowych typu hiperplazji zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy;
6) wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi;
7) dieta;
8) spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach.

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie; zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka; wciągnięcie skóry lub brodawki; zmiany skórne na brodawce lub wokół niej; wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty); zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy"); poszerzenie żył skóry piersi; owrzodzenie skóry piersi; powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Przebieg naturalny

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

Rozpoznanie

Podejrzenie nowotworu wysuwa się na podstawie stwierdzenia guza w piersi lub zmiany skórnej – wykrytej często przez samą chorą – lub nieprawidłowej zmiany w mammografii (MMG) wykonanej w ramach badań przesiewowych bądź ultrasonografii (USG) piersi wykonanej z innych wskazań. Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej (w tym próżniowej

[tzw. mammotomicznej]); biopsję aspiracyjną cienkoigłową i ocenę cytologiczną stosuje się obecnie wyłącznie do weryfikacji podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych.

Inne badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM.

Leczenie

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne chorych na raka piersi zazwyczaj składa się z dwóch elementów: operacji w obrębie piersi (mastektomia lub leczenie oszczędzające pierś) oraz operacji w obrębie dołu pachowego (limfadenektomia pachowa lub biopsja węzła chłonnego wartowniczego). Obie składowe leczenia dobiera się niezależnie i stosownie do zaawansowania choroby i innych czynników.

Standardowym postępowaniem u chorych bez klinicznego podejrzenia rozsiewu do węzłów chłonnych pachowych jest biopsja węzła wartowniczego (sentinel node biopsy – SNB). Jeśli nie wykaże przerzutów, można zaniechać wycięcia układu chłonnego dołu pachowego. W niektórych przypadkach można odstąpić od uzupełniającej limfadenektomii pachowej także wtedy, gdy w węźle wartowniczym stwierdzono przerzut. W przypadku obecności przerzutów jawnych klinicznie w dole pachowym standardowym postępowaniem jest limfadenektomia pachowa.

Radioterapia

Stosuje się radioterapię pooperacyjną (uzupełniającą) w miejscowo zaawansowanych stadiach nowotworu, gdy nie ma pewności co do doszczętności resekcji oraz w fazie wczesnej choroby po BCT.

Leczenie systemowe

Uzupełniające leczenie systemowe: stosuje się prawie u wszystkich chorych w celu zniszczenia klinicznie niewykrywalnych mikroprzerzutów, które mogą istnieć już we wstępnych fazach rozwoju raka. Coraz częściej stosuje się leczenie przedoperacyjne (przede wszystkim w celu zwiększenia odsetka chorych kwalifikujących się do BCT).

Chemioterapia ogrywa obecnie mniejszą rolę z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego. Wskazaniem do chemioterapii uzupełniającej są przede wszystkim raki „trójujemne". Chemioterapię stosuje się również rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (leki anty-HER2) u chorych z nadekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) na komórkach nowotworowych lub amplifikacją genu HER2 (tzw. dodatni stan HER2). Wskazania do chemioterapii zależą od współistnienia czynników zwiększonego ryzyka nawrotu (wysoki stopień złośliwości histologicznej [G3], wysoka aktywność proliferacyjna [Ki67], mniejsza ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, przerzuty w ≥4 węzłach chłonnych pachowych, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, średnica guza >5 cm). U chorych z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi kwalifikowanych do leczenia hormonalnego, u których na podstawie uznanych czynników nie można jednoznacznie ustalić dodatkowych wskazań do podjęcia lub odstąpienia od chemioterapii, można uwzględniać tzw. podpisy genowe (np. MammaPrint lub Oncotype DX). W ramach uzupełniającej chemioterapii zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach, nie jest natomiast uzasadnione stosowanie schematów zawierających fluorouracyl. U chorych HER2-ujemnych z przerzutami w węzłach chłonnych pachowych można rozważyć zastosowanie schematów ze zwiększoną intensywnością dawkowania.

Hormonoterapia uzupełniająca nie powinna być stosowana jednocześnie z chemioterapią. Może być także stosowana w monoterapii hormonoterapii u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych.

Metody hormonoterapii raka piersi:

1) u kobiet przed menopauzą – stosowanie tamoksyfenu z supresją lub bez supresji czynności jajników za pomocą analogów gonadoliberyny (GnRH – leuprorelina, goserelina);
2) u kobiet po menopauzie – stosowanie inhibitora aromatazy w monoterapii lub w sekwencji z tamoksyfenem albo samego tamoksyfenu.

Hormonoterapię uzupełniającą stosuje się przez 5 lat, ale u chorych, u których występują czynniki zwiększające ryzyko nawrotu, można rozważyć jej wydłużenie do 10 lat.

Leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym: u wielu chorych w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami odległymi raka piersi, można skutecznie opanować proces nowotworowy za pomocą leczenia systemowego, które łagodzi objawy zaawansowanego nowotworu, może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych oraz wyraźnie przedłużać życie. Leki cytotoksyczne (np. paklitaksel, docetaksel, winorelbina

lub kapecytabina) umożliwiają uzyskanie większego odsetka odpowiedzi na leczenie, ale za cenę powikłań, zwłaszcza hematologicznych.

U wielu chorych w stadium uogólnionym stosuje się hormonoterapię. Wskazania do takiego leczenia stanowią: obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych, wolna dynamika choroby, długi czas wolny od nawrotu choroby, przerzuty w tkankach miękkich i kośćcu oraz powoli postępujące zmiany w narządach miąższowych, przeciwwskazania do chemioterapii, starszy wiek. W ramach hormonoterapii uogólnionego raka piersi stosuje się tamoksyfen, fulwestrant (inny antagonista receptora estrogenowego), inhibitory aromatazy, ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną oraz progestageny. U chorych z „ujemnym" stanem HER2 w przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorem aromatazy można zastosować ewerolimus (inhibitor szlaku mTOR) w skojarzeniu z eksemestanem (lek hormonalny) lub z jednym z inhibitorów kinaz cyklinozależnych (metody stosowane w celu ograniczania oporności na leczenie hormonalne).

Skuteczność hormonoterapii można zwiększyć poprzez jej skojarzenie z inhibitorami systemu naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nowotworu (inhibitory polimerazy poliADP-rybozy [PARP] – olaparyb, rukaparyb i niraparyb), szczególnie u chorych z patogennymi mutacjami BRCA.

Rehabilitacja

Chore po radykalnym leczeniu operacyjnym wymagają rehabilitacji ruchowej kończyny górnej po stronie operowanej w celu zapobiegania obrzękowi limfatycznemu, który występuje aż u 25% chorych.

Wykonuje się także odroczone operacje odtwórcze piersi z zastosowaniem ekspandera, endoprotez bądź własnych tkanek. Większość ośrodków zaleca przeprowadzenie rekonstrukcji odroczonej po 12–24 mies. Od operacji pierwotnej, aby umożliwić przeprowadzenie leczenia uzupełniającego i wykluczyć chore, u których dochodzi do szybkiej wznowy choroby.

Monitorowanie

Badania kontrolne po leczeniu radykalnym:

1) pierwsze 2 lata od operacji – co 3–4 mies.;
2) 2–5 lat od operacji – co 6 mies.;
3) 5–10 od operacji – co 12 mies.

Wykonuje się:

1) MMG u chorych:
   a) po mastektomii – raz w roku;
   b) po leczeniu oszczędzającym – po 6 mies., a następnie co 12 mies.
2) badanie ginekologiczne i cytologiczne wymazów z szyjki macicy – co 12 mies.;
3) inne – według indywidualnych wskazań.

Sytuacje szczególne

Rak piersi u mężczyzn

Stanowi ~0,5% wszystkich zachorowań na ten nowotwór i cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem. Leczenie operacyjne typowo polega na radykalnej zmodyfikowanej mastektomii, ale można zastosować także leczenie oszczędzające pierś z SNB. Leczenie systemowe prowadzi się według zasad opracowanych dla kobiet. W 90% przypadków rak jest hormonozależny (częściej niż u kobiet). U chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu/rozsiewu można rozważyć pooperacyjną chemioterapię, chociaż nie wiadomo, czy ma przewagę nad hormonoterapią. Skąpe są dane na temat stosowania trastuzumabu u mężczyzn, aczkolwiek mechanizm działania leku u chorych z nadekspresją receptora HER2 nie jest związany z płcią. U mężczyzn z rakiem rozsianym stosuje się podobne metody leczenia jak u kobiet.

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu.

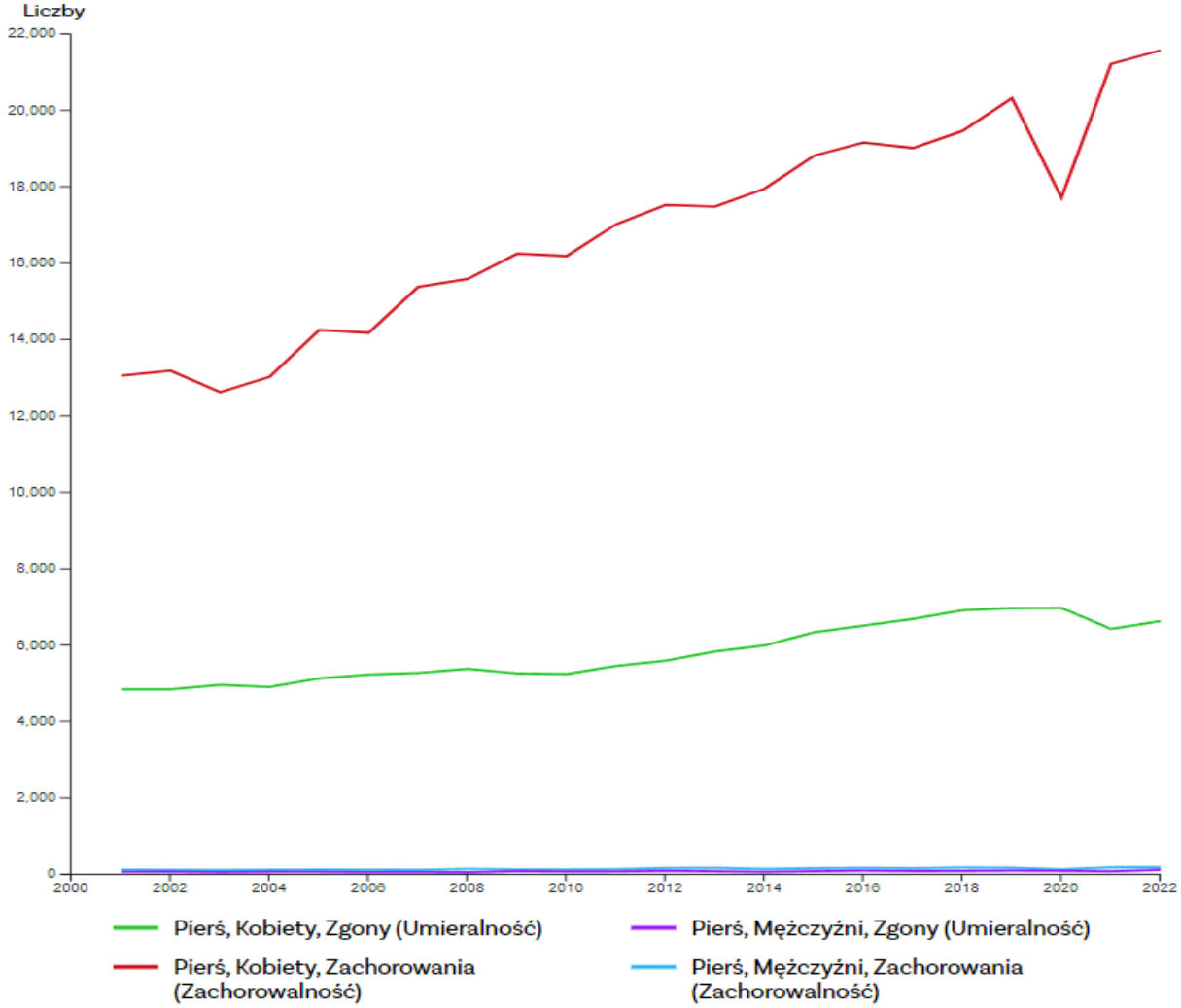
Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Źródło: https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.1. [dostęp: 16.04.2025 r.]

3.3 Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku liczba zachorowań w Polsce na raka piersi (C50) wyniosła 21 723, natomiast liczba zgonów wyniosła 6 715. W 2020 roku obserwowano spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Szczegółowy przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej.



Rycina 1. Zgony i zachorowania – rak piersi w latach 2000-2022 wg dany KRN

Źródło: https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 16.04.2025 r.]

Tabela 4. Zgony i zachorowania – rak piersi w latach 2017-2022 wg danych KRN

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba zachorowań	19 142	19 606	20 460	17 811	21 369	21 723
Liczba zgonów	6 741	6 970	7 034	7 033	6 469	6 715

Źródło: https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 16.04.2025 r.]

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Truqap OT.423.1.11.2025 uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby pacjentów oraz kosztów związanych ze stosowaniem alpelisybu w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)". Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych alpelisybem oraz koszt jego refundacji w latach 2022-2024 w PL B.9.FM. wg danych NFZ

Parametr	2022	2023	2024
Liczba pacjentów leczonych w PL B.9.FM. za pomocą substancji czynnej ALPELISIBUM	9	139	179
Koszt refundacji substancji czynnej ALPELISIBUM w ramach PL B.9.FM. [PLN]	60 374	3 080 506	3 342 347

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci (kobiety) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, po menopauzie, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN	**dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej**	Około 20 000	Maksymalnie około 2 200 pacjentek rocznie 18 000 (zachorowania KRN)x 65% (HR+, HER2-)x 70% (po menopauzie)x 30% (z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN) i wykluczoną mutacją BRCA (ok. 5%)	10 % - głównie podyktowane adopcją diagnostyki molekularnej oraz innymi kryteriami programu lekowego (linia leczenia, konieczność uprzedniego leczenia schematami z udziałem cyklibów i CDK4/6, stan ogólny itd.)	Literatura, struktura pacjentów z badań klinicznych (Capitello 291, Monarch 3, Paloma 3, SOLAR) i dane NFZ nt. alpelisybu (nie przekracza 150 chorych nowych rocznie)
	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej*	4 000	800	30%	Dane KRN (liczba chorych szacowana w oparciu o dane dotyczące zgonów), dane z piśmiennictwa odnośnie występowania mutacji PI3KCA (Anderson EJ, et al. Int J Breast Cancer 2020) oraz szacunki własne na podstawie oceny populacji chorych leczonych w Opolskim Centrum Onkologii i testowanych pod kątem mutacji PI3K; odsetek może być niedoszacowany w granicach 5-10%, ponieważ dotąd nie testowano rutynowo w zakresie AKT1/PTEN
	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	Ok. 1 200	Ok. 600	50%	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego, szacunek własny

	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	4 000	850	30-40%	Dane na podstawie raportu chorych leczonych inhibitorami CDK4/6 w KNPICHR NIO-PIB w Warszawie w latach 2019-2023 r.
Dorośli pacjenci (kobiety) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, w okresie około menopauzalnym i przed menopauzą, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN	**dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej**	Około 8 000	Maksymalnie około 1 000 pacjentek rocznie 18 000 (zachorowania) x 65% (HR+, HER2-) x 30% (przed i około-menopauzalne)x 30% (z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN) i wykluczoną mutacją BRCA (ok. 5%)	j.w.	Literatura, struktura pacjentów z badań klinicznych (Capitello 291, Monarch 3, Paloma 3, SOLAR) i dane NFZ nt. alpelisybu
	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej*	1 500	350	35%	j.w.
	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	Ok. 600	Ok. 300	50%	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego, szacunek własny
	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	1 500	350	40-50%	Dane na podstawie raportu chorych leczonych inhibitorami CDK4/6 w KNPICHR NIO-PIB w Warszawie w latach 2019-2023 r.
Dorośli pacjenci (mężczyźni) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN	**dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej**	Około 100 pacjentów	Około 50-70 pacjentów rocznie Nie znamy częstotliwości występowania mutacji – zakładamy, że podobny jak u kobiet	j.w.	Oszacowania własne
	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej*	45-50	10	25-30%	Szacunki własne, brak wiarygodności danych z piśmiennictwa nt. występowania tych zaburzeń w populacji mężczyzn

	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	Ok. 80	Ok. 40	70%	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego, szacunek własny
	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	40	10	30%	Dane szacunkowe

* W swojej opinii Konsultant Wojewódzka dr hab. n. med. Barbara Radecka wskazała *„zastosowane w tabeli sformułowanie „o wysokim ryzyku wznowy" jest w mojej opinii niewłaściwe. Takie sformułowanie dotyczy nawrotu choroby po przebytym leczeniu radykalnym (choroby pierwotnie rozpoznanej we wczesnym stadium, która nawróciła po jakimś czasie od zakończenia tego leczenia). Z kontekstu sporządzanej opinii (i konstrukcji badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii lekowej) wnioskuję, że chodzi tutaj o progresję (a nie wznowę) choroby zaawansowanej, leczonej już uprzednio leczeniem pierwszej linii (w praktyce najczęściej są to obecnie inhibitory CDK4/6 skojarzone z hormonoterapią). Dla jasności — podane przeze mnie szacunki dotyczą takiej właśnie sytuacji, czyli progresji choroby zaawansowanej, nadal aktywnej pomimo leczenia pierwszej linii.”.*

3.4 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 15 kwietnia 2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi. Przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Agency for Health Research and Quality (http://www.ahrq.gov/);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (https://ascopubs.org/jco/special/guidelines);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (https://kce.fgov.be/);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (https://www.esmo.org/);
- Guidelines International Network (http://www.g-i-n.net/);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (https://www.nccn.org/);
- National Health and Medical Research Council (https://www.nhmrc.gov.au/);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE (https://www.nice.org.uk/guidance);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (https://ptok.pl/);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk);
- TripDatabase (https://www.tripdatabase.com/).

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie analizowanego wskazania.

Na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej przeanalizowano 4 dokumenty polskich, europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych towarzystw naukowych, pochodzących z ostatnich 5 lat.

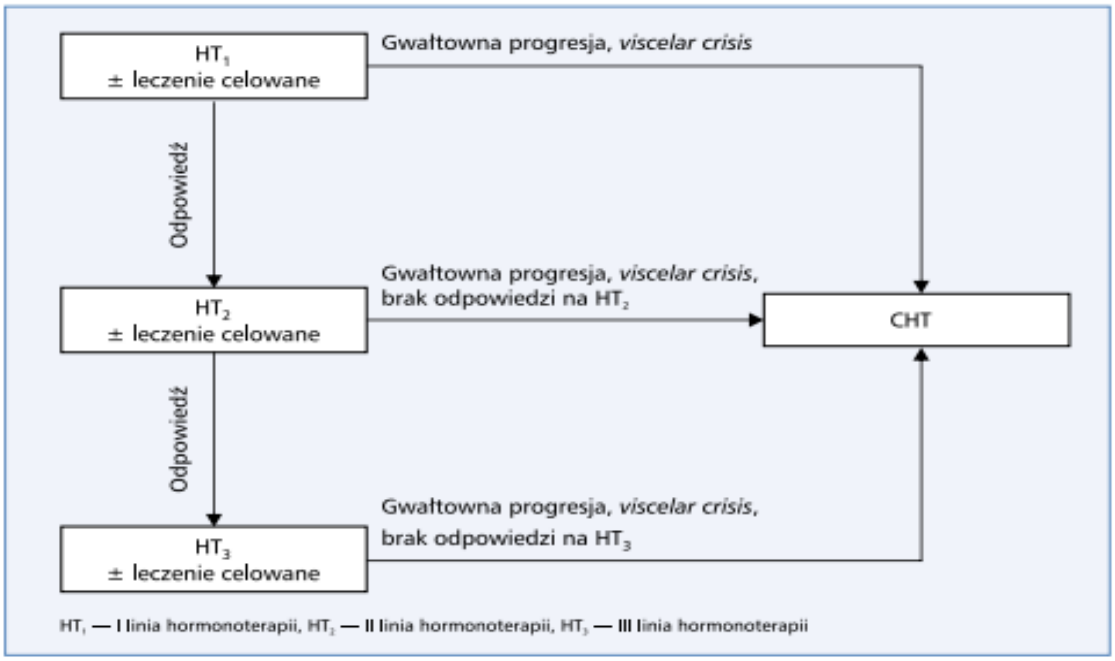
W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, HER2- z mutacjami w genach PIK3CA, AKT1 lub PTEN, po nawrocie lub progresji podczas terapii hormonalnej, zaleca się stosowanie terapii celowanej w połączeniu z leczeniem hormonalnym. Wybór konkretnej terapii powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem profilu mutacji, wcześniejszego leczenia oraz tolerancji na terapię.

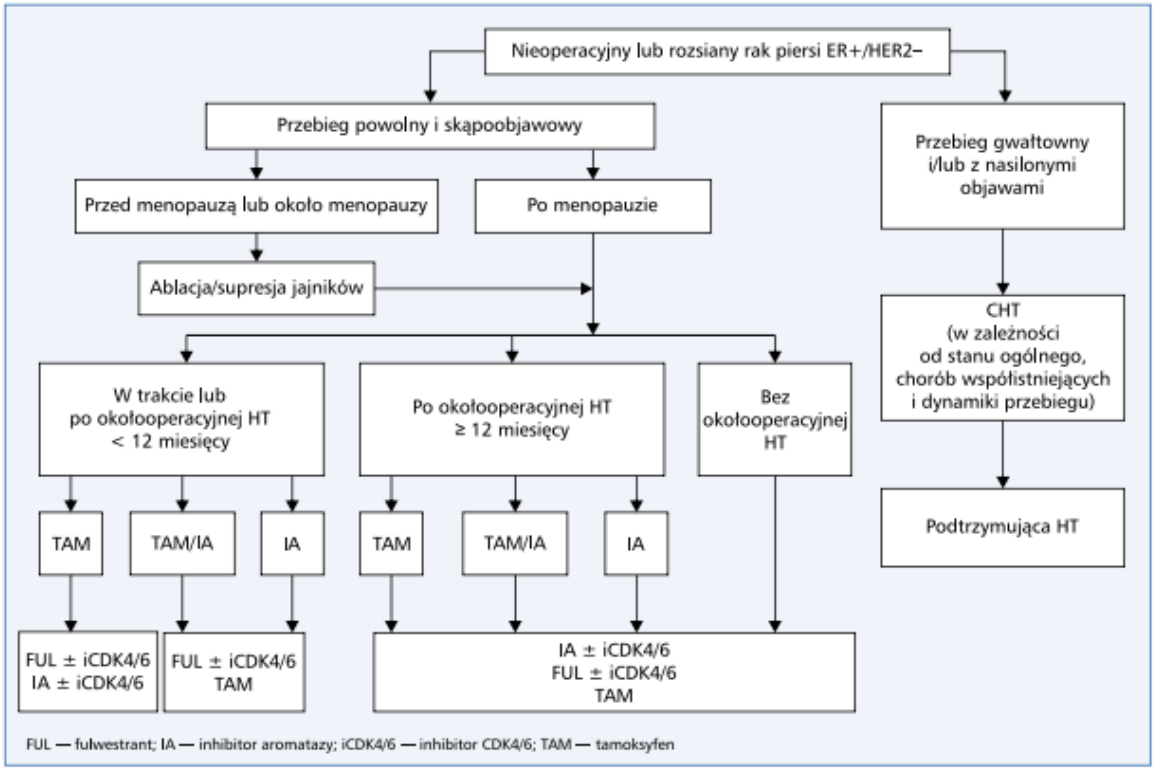
U chorych z mutacją genu PIK3CA, AKT1 lub PTEN rekomenduje się zastosowanie skojarzenia kapiwasertybu z fulwestrantem (ESMO 2025, NCCN 2025 – kategoria rekomendacji: 1; ASCO 2024). Ponadto u chorych wyłącznie z mutacją genu PIK3CA zaleca się stosowanie skojarzenia alpelisybu z fulwestrantem (PTOK 2020 - siła zalecenia: I, B; ESMO 2025 – siła zalecenia: I, B; NCCN 2025– kategoria rekomendacji: 1; I/A; ASCO 2024).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	**Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stopniu IV, zasady ogólne:** • Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte opieką wielodyscyplinarną z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego [IV, A]; • W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej za-stosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych [I, A]; • W momencie uogólnienia choroby w miarę możliwości zaleca się pobranie wycinka ze zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu [III, B]; • U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT [II, A]; • 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]; • U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miąższowych (tzw. visceral crisis) [III, B]; • Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT [III, B];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT [II, A]; • Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT [I, B]; • CHT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi [III, B]; • Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT [IV, C]; • U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 [I, A]; • W wybranych przypadkach można kojarzyć HT z leczeniem anty-HER2 [II, C]; • Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej [IV, A]; • HT i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności [II, B], a CHT - do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności [I, B]; • Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne [III, A]; • Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi [II, C]; • Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych [II, B]. **Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stopniu IV, rak HR-dodatni, HER2-ujemny:** • U chorych na zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji [I, B];. • W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego/HER2-ujemnego można zastosować tamoksyfen [I, B], a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant [I, B], inhibitor aromatazy [I, B] oraz skojarzenie inhibitora aromatazy lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 [I, A]; • U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant [I, B] lub inhibitor aromatazy [II, B] w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 [I, A]; • U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorem aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 [I, B], tamoksyfen [III, C], eksemestan w połączeniu z everolimusem [I, B] lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisyb z fulwestrantem [I, B]; • W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [II, B]. Na poniższej rycinie przedstawiono ogólne zasady leczenia w zaawansowanym raku piersi z cechą ER+. 

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Na poniższej rycinie przedstawiono strategię systemową leczenia I linii w zaawansowanym raku piersi z cechą ER+/HER2-. 
	Jakość dowodów naukowych I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów. Kategorie rekomendacji A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — Wskazania określane indywidualnie. Źródło finansowania: brak informacji. Przedstawiono konflikty interesów autorów.
NCCN 2025 (USA)	**Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowego nieoperacyjnego (miejscowo lub regionalnie) lub przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego:** Mutacja aktywująca PIK3CA Wykrywanie*: NGS, PCR Leczenie: • inawolisyb + palbocyklib + fulwestrant** (kategoria dowodów NCCN: 1, kategoria preferencji NCCN: leczenie przydatne w pewnych okolicznościach jako terapia pierwszego rzutu); • alpelisyb + fulwestrant*** (kategoria dowodów NCCN: 1, kategoria preferencji NCCN: preferowana terapia drugiej lub kolejnej linii). Mutacje aktywujące PIK3CA lub AKT1 lub zmiany PTEN Wykrywanie*: NGS, PCR Leczenie: • kapiwasertyb + fulwestrant**** (kategoria dowodów NCCN: 1, kategoria preferencji NCCN: preferowana terapia drugiej lub kolejnej linii u wybranych pacjentów****). * Niektóre testy ctDNA oparte na osoczu obejmują pomiar frakcji guza (TF, ang. tumor fraction), co może pomóc w identyfikacji niskiej zawartości ctDNA. Próbki z niską zawartością TF, zwłaszcza <1%, należy interpretować ostrożnie. Testy mają różną czułość przy niskiej zawartości TF. Można rozważyć dodatkowe pobieranie próbek z bieżącej próbki guza lub przyszłej plazmy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	** Należy wziąć pod uwagę progresję choroby podczas leczenia uzupełniającego terapią endokrynologiczną lub wczesny nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego terapią endokrynologiczną. *** Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania alpelisybu u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2. **** U dorosłych pacjentów z aktywującymi mutacjami PIK3CA lub AKT1 lub w przypadku zmian PTEN po progresji lub nawrocie choroby po ≥1 wcześniejszych liniach terapii endokrynologicznej, w tym jednej linii zawierającej inhibitor CDK4/6.
ASCO 2024 (USA)	**Leczenie endokrynologiczne i terapia celowana przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego (aktualizacja):** <u>Rekomendacja 1.1</u> Panel ekspertów zaleca wiele linii leczenia endokrynologicznego (ET), często w połączeniu z lekami ukierunkowanymi, przy czym wybory są podejmowane na podstawie wcześniejszych terapii i rutynowych badań w celu wykrycia aktywujących mutacji w ESR1, PIK3CA lub AKT1 lub inaktywacji PTEN. Członkowie panelu zalecają włączenie terapii inhibitorem CDK4/6 z ET w pierwszej linii. Terapie drugiej i trzeciej linii odzwierciedlają opcje ukierunkowane na podstawie genomiki guza. Połączenie ET z inhibitorem szlaku AKT, kapiwasertybem, jest odpowiednie dla guzów z mutacjami PIK3CA lub AKT1 lub inaktywacją PTEN, podczas gdy ET w połączeniu z inhibitorem kinazy PI3, alpelisybem, jest opcją dla guzów z mutacjami PIK3CA, ale nie mutacjami AKT1. Inne opcje obejmują ET z inhibitorem mTOR, ewerolimusem, niezależnie od genomiki guza. Monoterapia doustnym selektywnym degradatorem receptora estrogenowego (SERD) elacestrantem jest opcją w przypadku nowotworów z mutacją ESR1 (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). <u>Rekomendacja 1.2</u> Brak jest danych porównawczych dotyczących skuteczności w wyborze ukierunkowanej opcji PIK3CA dla osób, które są potencjalnymi kandydatami do leczenia kapiwasertybem lub alpelisybem. W przypadku takich pacjentów panel zaleca wybór ukierunkowanego środka na podstawie postrzeganych rozważań dotyczących stosunku ryzyka do korzyści, takich jak hiperglikemia, biegunka lub przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba). <u>Oświadczenie kwalifikujące do rekomendacji 1.1 i 1.2</u>. Działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego obejmowały biegunkę (9,3% kapiwasertyb vs 6,7% alpelisyb), wysypkę (12,1% kapiwasertyb vs 9,9% alpelisyb) i hiperglikemię (2,3% kapiwasertyb vs 36,6% alpelisyb). Większość pacjentów z rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym (ER), ujemnym HER2 będzie kandydatami do wielu linii ET i/lub leków ukierunkowanych przed chemioterapią lub terapią koniugatem przeciwciało-lek. Chociaż dodano nowsze leki, nadal istnieje niewiele badań dotyczących optymalnego czasu lub kolejności leczenia, porównań leków ukierunkowanych w obrębie klasy lub badań porównujących jedną klasę leków z inną. Takie badania są ważnym priorytetem klinicznym, podobnie jak badania mające na celu złagodzenie skutków ubocznych tych leków.
ESMO 2025 (Europa)	**Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie diagnostyki, oceny zaawansowania i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi** <u>Leczenie pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami HR-dodatniego, HER2-ujemnego</u> Inhibitor aromatazy w połączeniu z inhibitorem CDK4/6 to standardowa terapia pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami HR-dodatnim, HER2-ujemnym de novo lub nawrotem >12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającej terapii endokrynologicznej, ponieważ wiąże się ze znaczną poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby i ogólnego przeżycia, a także utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A]. • letrozol - palbocyklib [wynik ESMO-MCBS v1.1: 2]; • terapia endokrynologiczna – rybocyklib [przed menopauzą: wynik ESMO-MCBS v1.1: 5; po menopauzie: wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]; • inhibitor aromatazy – abemacyklib [wynik ESMO-MCBS v1.1: 2]. Fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jest zalecany u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi nawracającym podczas leczenia uzupełniającego terapią endokrynologiczną lub ≤12 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego terapią endokrynologiczną, ponieważ wiąże się ze znacznym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i ogólnym przeżyciem, a także utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A; w przypadku mutacji PIK3CA: I, B]. U pacjentek z guzami z mutacją PIK3CA [wynik ESCAT: I-A], jeśli jest dostępny, zaleca się skojarzenie fulwestrant–palbocyklib–inawolisyb [wynik ESMO-MCBS v1.1: 3] [I, A]. • fulwestrant–palbocyklib [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]; • fulwestrant–rybocyklib [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]; • fulwestrant – abemacyklib [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]. Terapię endokrynologiczną w leczeniu pierwszego rzutu należy stosować wyłącznie u niewielkiej grupy pacjentów z chorobami współistniejącymi lub u pacjentów, u których stopień sprawności uniemożliwia stosowanie skojarzeń z inhibitorami CDK4/6 [V, B]. U kobiet w okresie przedmenopauzalnym i okołomenopauzalnym oprócz wszystkich terapii opartych na leczeniu endokrynologicznym konieczne jest zastosowanie leczenia hamującego czynność jajników [I, A]. U pacjentek z nieuchronną niewydolnością narządów w momencie rozpoznania przerzutowego raka piersi, preferowaną opcją jest chemioterapia (lub T-DXd w przypadku niskiego/ultraniskiego HER2) [V, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie drugiego rzutu raka piersi z przerzutami HR-dodatniego, HER2-ujemnego Nawrót podczas stosowania doraźnego ET lub ≤12m po zakończeniu doraźnego ET (pierwotna lub wtórna oporność na ET). *Zmiany PIK3CA / AKT1 / PTEN* Fulwestrant-kapiwasertyb [wynik ESMO-MCBS v1.1: 3] to opcja leczenia dla pacjentów z guzami zawierającymi jedną lub więcej zmian PIK3CA / AKT1 / PTEN [wynik ESCAT: I/II] po progresji podczas stosowania co najmniej jednego schematu leczenia endokrynologicznego w przypadku przerzutów lub po nawrocie w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adiuwantowej [I, A]. (Turner, 2023) Fulwestrant–alpelisyb [wynik ESMO-MCBS v1.1: 2] to opcja leczenia dla pacjentów z guzami z mutacją PIK3CA [wynik ESCAT: I-A] (w eksonach 7, 9 lub 20), wcześniejszą ekspozycją na inhibitor aromatazy (± inhibitory CDK4/6) i odpowiednim poziomem HbA1c [I, B]. (André, 2019; André, 2021)

Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology; **ESMO** - European Society for Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Natwork; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Dodatkowo w toku prac odnaleziono obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 września 2024 r. w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi. Zgodnie z kluczowymi zaleceniami w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w raku piersi:

- Leczenie hormonalne należy stosować u osoby chorej z inwazyjnym hormonozależnym rakiem piersi [kategoria dowodów NCCN: 1];
- Rodzaj leczenia zaawansowanego raka piersi należy uzależnić od histologicznego typu raka piersi, rozległości i umiejscowienia zmian, dynamiki wzrostu, wcześniejszego leczenia, stanu ogólnego, chorób współwystępujących i preferencji osoby chorej [kategoria dowodów NCCN: 1].

3.4.1 Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 4 ekspertów klinicznych oraz stowarzyszenia pacjenckiego, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Wojewódzka dr hab. n. med. Joanna Streb za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznała czas do progresji choroby, czas przeżycia całkowitego i odsetek odpowiedzi, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako objawy wynikające z progresji choroby oraz zmiany leczenia wynikającej z progresji w badaniach obrazowych.

Zdaniem Konsultant Wojewódzkiej dr hab. n. med. Barbary Radeckiej istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenianym wskazaniu jest mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przy czym jako minimalną różnicą odczuwalną przez chorego ekspert wskazała medianę PFS dla analizowanej technologii medycznej o 4 miesiące dłuższą niż dla standardowego leczenia fulwestrantem.

Z kolei Konsultant Wojewódzka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w przypadku istotnych klinicznie punktów końcowych wskazała „*W badaniu klinicznym rejestracyjnym III fazy CAPItello-291 wykazano w pierwszorzędowym punkcie końcowym -czas przeżycia wolny od progresji PFS w ramieniu Truqap z Fulvestranem Mpfs 7,3m versus 3,1m. Ocena korzyści i ryzyka w tej podgrupie była korzystna na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie istotnej poprawy PFS w kontekście akceptowalnego profilu bezpieczeństwa*.”. W kwestii minimalnych różnic odczuwalnych przez chorego wskazała „*Częste działania niepożądane związane z hamowaniem szlaku PI3K/AKT występowały wcześnie i można je było opanować Nie stanowią więc one wyzwania dla korzyści klinicznych przy odpowiednim leczeniu. Wyniki zgłaszane przez pacjentów w badaniu CAPItello-291 wykazały, że kapiwasertyb z fulwestrantem opóźniał czas do pogorszenia GHS/QOL*.”.

Dr n. med. Katarzyna Pogoda w swojej opinii określiła istotny klinicznie punkt końcowy jako medianę czasu wolnego od progresji choroby (PFS), przy minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego, określonej jako różnicę w medianach PFS między nową terapią, a terapią standardową w 2 linii leczenia HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi wynoszącą >3 miesiące.

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK
Dorośli pacjenci (kobiety) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, po menopauzie, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN				
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	Alpelisib + fulvestrant PIK3CA (70% / 35%) *„Alpelisib for PIK3CA-Mutated Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Fabrice And re et al”*	Alpelisyb + fulwestrant (20-30% / 10%)	Alpelisyb + fulwestran (100% / 50%) *„Badania kliniczne rejestracyjne C2301”*	Alpelisib z fulwestrantem (30 / 10)
	Kapiwasertib + fulvestrant PIK3CA (- / 65% lepszy profil działań niepożądanych względem alpelisib) *„N Engl J 2023; Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Nicholas C. Turner, M.D et al”*	Fulwestrant w monoterapii (20% / 15%)	Kapiwasertyb + fulwestran (0 / 50%) *„Badanie rejestracyjne CAPItello-291”*	Fulwestrant (20 / 10 jako samodzielna terapia)
	Kapiwasertib + fulvestrant AKT1/PTEN (- / 100% jedyny selektywny inhibitor AKT w tej populacji) *„N Engl J 2023; Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Nicholas C. Turner, M.D et al”*	Paklitaksel (20% / 15%) *„Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	Chemioterapia (doksorubicyna) (30 / 20)
	AI/fulvestrant przeciwwskazania do alpelisib (30% / -) *„Brak EBM specyficznie w populacji z mutacji PIK/AKT/PTEN”*	Doksorubicyna (10% / 5%) *„Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	Chemioterapia (paklitaksel) (20 / 15)
	-	Kapecytabina (30-35% / 10%) *„Dla pacjentek, które otrzymały uprzednio antracykliny i taksoidy. Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	-

Dorośli pacjenci (kobiety) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, w okresie około menopauzalnym i przed menopauzą, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN				
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	j.w. pacjentki niezależnie od statusu okołomenopauzalnego otrzymują takie same schematy leczenia (j.w. / j.w.) *„j.w.”*	Alpelisyb + fulwestrant + analog LHRH (30-35% / 10%)	Alpelisyb + fulwestran (100% / 50%) *„Badania kliniczne rejestracyjne C2301”*	Alpelisib z fulwestrantem i analogiem LHRH (35 / 10)
	-	Fulwestrant + analog LHRH (10% / 5%)	Kapiwasertyb + fulwestran (0 / 50%) *„Badanie rejestracyjne CAPItello-291”*	Fulwestrant z analogiem LHRH (10 / 5 jako samodzielna terapia z analogiem LHRH)
	-	Paklitaksel (20% / 10%) *„Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	Chemioterapia (doksorubicyna) (30 / 20)
	-	Doksorubicyna (15% / 10%) *„Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	Chemioterapia (paklitaksel) (25 / 15)
	-	Kapecytabina (20% / 15%) *„Dla pacjentek, które otrzymały uprzednio antracykliny i taksoidy. Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	-
Dorośli pacjenci (mężczyźni) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN				
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	j.w. (j.w / j.w.) *„j.w.”*	Alpelisyb + fulwestrant + analog LHRH (20% / 5%)	Alpelisyb + fulwestran (100% / 50%) *„Badania kliniczne rejestracyjne C2301”*	Alpelisib z fulwestrantem i analogiem LHRH (30 / 10)
	-	Fulwestrant + analog LHRH (30% / 10%)	Kapiwasertyb + fulwestran (0 / 50%) *„Badanie rejestracyjne CAPItello-291”*	Fulwestrant z analogiem LHRH (20 / 10 jako samodzielna terapia z analogiem LHRH)
	-	Paklitaksel (15% / 10%) *„Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentów o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	Chemioterapia (doksorubicyna) (30 / 20)

	-	Doksorubicyna (15% / 10%) *„Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentów o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	Chemioterapia (paklitaksel) (20 / 15)
	-	Kapecytabina (20% / 10%) *„Dla pacjentów, którzy otrzymali uprzednio antracykliny i taksoidy. Cytostatyk nie był nigdy porównywany bezpośrednio z ocenianą technologią. Chemioterapia jest stosowana u pacjentów o nieco innym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”*	-	-

Za technologię najtańszą aktualnie stosowaną w populacji dorosłych pacjentów (kobiet) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, po menopauzie, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN ankietowani eksperci kliniczni uznali fulwestrant w monoterapii. Jedynie dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała na skojarzenie alpelisybu z fulwestrantem. Natomiast jako technologie najskuteczniejsze dr hab. n. med. Joanna Streb wskazała alpelisyb z fulwestrantem (PIK3CA), kapiwasertyb z fulwestrantem (PIK3CA) oraz kapiwasertyb z fulwestrantem (AKT1/PTEN); dr hab. n. med. Barbara Radecka oraz dr n. med. Katarzyna Pogoda wskazały alpelisyb z fulwestrantem, a dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała kapiwasertyb z fulwestrantem.

Za technologię najtańszą aktualnie stosowaną w populacji dorosłych pacjentów (kobiet) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, w okresie około menopauzalnym i przed menopauzą, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN ankietowani eksperci kliniczni uznali fulwestrant z analogiem LHRH. Jedynie dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała na skojarzenie alpelisybu z fulwestrantem. Natomiast jako technologie najskuteczniejsze dr hab. n. med. Joanna Streb wskazała alpelisyb z fulwestrantem (PIK3CA), kapiwasertyb z fulwestrantem (PIK3CA) oraz kapiwasertyb z fulwestrantem (AKT1/PTEN); dr hab. n. med. Barbara Radecka oraz dr n. med. Katarzyna Pogoda wskazały alpelisyb z fulwestrantem z analogiem LHRH, a dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała kapiwasertyb z fulwestrantem.

Za technologię najtańszą aktualnie stosowaną w populacji dorosłych pacjentów (mężczyzn) z rakiem piersi HR+/HER- o wysokim ryzyku wznowy, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN ankietowani eksperci kliniczni uznali fulwestrant z analogiem LHRH. Jedynie dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała na skojarzenie alpelisybu z fulwestrantem. Natomiast jako technologie najskuteczniejsze dr hab. n. med. Joanna Streb wskazała alpelisyb z fulwestrantem (PIK3CA), kapiwasertyb z fulwestrantem (PIK3CA) oraz kapiwasertyb z fulwestrantem (AKT1/PTEN); dr hab. n. med. Barbara Radecka oraz dr n. med. Katarzyna Pogoda wskazały alpelisyb z fulwestrantem z analogiem LHRH, a dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała kapiwasertyb z fulwestrantem.

Uwagi do proponowanego programu lekowego

Konsultant Wojewódzka dr hab. n. med. Joanna Streb wskazała na potrzebę „*ujednolicenia zapisów i stanowiska wobec pacjentek przed i około menopauzalnych – alpelisyb i kapiwasertyb dysponują taką samą dowodowością medyczną w tej grupie chorych. 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia – po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy; 4) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego – po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK4/6*”.

Konsultant Wojewódzka dr hab. n. med. Barbara Radecka wskazała, iż „*zapis „po menopauzie" uważa za zbędny, a nawet mylący. Menopauza jest warunkiem zastosowania fulwestrantu i nie ma znaczenia, czy jest to menopauza naturalna czy farmakologiczna, czyli wywołana analogami LHRH. W badaniu rejestracyjnym leczono także chore przed menopauzą stosując analogi. To jest standardowe postępowanie w przypadku stosowania fulwestrantu*". W kwestiach dotyczących monitorowania leczenia oraz programu ekspert wskazała „*proponuję odstąpić od zapisu o oznaczaniu stężenia hormonów; stan hormonalny będzie ustalany przy włączaniu do PL, a u chorych, które nie osiągnęły naturalnej menopauzy zostanie zastosowany analog LHRH*".

Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK dr n. med. Katarzyna Pogoda wskazała „*proponuję usunąć zapis „po menopauzie", podobnie jak teraz nie ma go w przypadku alpelisibu. Stosowanie fulwestrantu u chorych na raka piersi wymaga stanu pomenopazualnego, nie leczenie inhibitorem PIK3CA. Pozostawienie zapisu „po menopauzie" może być niejasne i powodować, że niektórzy lekarze będą kwalifikować do terapii tylko chore z naturalną menopauzą, a nie wywołaną przez analogi LHRH. Poza tym w badaniu rejestracyjnym kapiwasertybu brały udział również chore okołomenopauzalne, powinny mieć szansę terapii w programie lekowym*". W kwestiach dotyczących wykazu badań przy kwalifikacji, monitorowania leczenia oraz programu ekspert wskazała „*wskazane usunięcie zapisu dotyczącego oceny stężenia hormonów - leczenie kapiwasertybem nie wymaga takiej oceny*".

Konsultant Wojewódzka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii nie zamieściła uwag dotyczących proponowanego programu lekowego.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Dostępność i łatwość wykonania diagnostyki PIK/AKT/PTEN."	„U chorych na przerzutowego HR+HER2- raka piersi mutacje szlaku sygnałowego P13K/AKT/ PTEN są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. U takich chorych obserwujemy gorsze odpowiedzi na leczenie pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6 z hormonoterapią, a także na chemioterapię. Obecnie jedynym leczeniem dedykowanym tej grupie chorych (i to wyłącznie z mutacją PIK3CA, bez AKT1 i PTEN i wyłącznie po menopauzie), możliwym do zastosowania w PL jest alpelisyb z fulwestrantem, leczenie aktywne, jednak obarczone trudnym profilem bezpieczeństwa. Alternatywne leczenie fulwestrantem w monoterapii oferuje chorym przeżycie wolne od progresji choroby na poziomie zaledwie ok. 3 m-ce."	„Aktualnie istnieje możliwość zastosowania w Programie Lekowym w I i II linii leczenia w HR+ i HER 2 - w raku piersi w chorobie nieoperacyjnej lub zaawansowanej Alpelisybu z fulwestrantem w sytuacji potwierdzenia zmian w genie PIK3CA co warunkuje lepszą odpowiedź."	„U części chorych po progresji na inhibitorach CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib lub abemacyklib) stosowanych w połączeniu z hormonoterapią w ramach 1 linii leczenia dynamika choroby jest duża (w tym zwiększenie enzymów wątrobowych), świadcząca o możliwej hormonooporności. W takim przypadku stosuje się chemioterapię paliatywną. Dużym wyzwaniem jest dostęp do oceny mutacji w genach PIK3CA/AKT1/PTEN. Duże ośrodki onkologiczne wykonują przede wszystkim badanie oceniające PIK3CA. Mniejsze ośrodki maja ograniczony dostęp do tak specjalistycznej diagnostyki, tym samym nie kwalifikują chorych do leczenia, którzy mogliby odnieść korzyść z takiej terapii. Obecnie refundowana możliwość terapii alpelisibem z fulwestrantem może mieć liczne działania niepożądane, z tego powodu część chorych nie decyduje się na takie leczenie – zwłaszcza z licznymi

				chorobami internistycznymi. Dodatkowym ograniczeniem stosowania terapii kapiwasertybem z fulwestrantem jest wykorzystywanie fulwestrantu w połączeniu z inhibitorem CDK4/6 w 1 linii u chorych z nawrotem raka piersi w trakcie hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy. To uniemożliwia zastosowanie fulwestrantu w 2 linii, gdyż lek był stosowany już w 1 linii.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Dostęp do biopsji płynnej w trybie ambulatoryjnym (diagnostyka mutacji PIK/AKT/PTEN z krwi zamiast z tkanki guza). Dostęp do biopsji płynnej pozwoli identyfikować chore, gdy zachodzi konkretna sytuacja kliniczna i konieczność decydowania o kolejnej linii leczenia — progresja na inhibitorach CDK4/6.”	„Analizowana technologia lekowa - kapiwasertyb z fulwestrantem może być zastosowana także u chorych z mutacją AKT1 (ok. 5%) oraz z mutacją PTEN (także ok. 5%) i to bez względu na stan menopauzalny. Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego CAPItello-291, kapiwasertyb z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu pozwala uzyskać lepsze parametry przeżycia wolnego od progresji (mediana PFS 7,3 vs 3,1 m-ca, HR 0,50, CI 0,38-0,66).”	„Standardowa ocena zmian w genach PIK3CA,ACT1 i PTEN z wykorzystaniem zwalidowanego testu.”	„Poprawa dostępności badań do oceny mutacji w genach PIK3CA/AKT1/PTEN zarówno w dużych, jak i małych ośrodkach onkologicznych. Diagnostyka tych zmian w Polsce jest obecnie rzadko przeprowadzana.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Nie dostrzegam.”	„Kapiwasertyb z fulwestrantem prezentuje lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z alpelisybem z fulwestrantem, co może mieć duże znaczenie w codziennej praktyce. Możliwe są także działania niepożądane w postaci wysypek, biegunek, a także hiperglikemii, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że ryzyko hiperglikemii jest zdecydowanie niższe niż w przypadku obecnie refundowanej technologii - alpelisybem z fulwestrantem.”	„Brak standardowej oceny zmian w genach PIK3CA,AKT1 i PTEN.”	„Dużym wyzwaniem jest dostępność badań do oceny zmian w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, co wskazano powyżej. Samo stosowanie kapiwasertybu narzuca konieczność wykonywania dodatkowych badań opisanych w propozycji programu lekowego. Z poziomu pacjentów będzie konieczne dokładne wytłumaczenie zasad właściwego dawkowania terapii (4 dni leczenia – 3 dni przerwy).”
Czy w Polsce rutynowo wykonywana jest diagnostyka molekularna w kierunku oznaczania zmian w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN. Jeżeli tak, to w jakich sytuacjach się	„Na chwile obecną dostępne są panele diagnostyczne ukierunkowane na mutacje PIK3CA. Jest to technologia refundowana w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych. Wg informacji z laboratorium, jeśli pojawi się finansowanie leku w oparciu o selekcje wszystkich 3 mutacji — laboratoria mają technologiczną możliwość poszerzenia paneli o mutacje AKT1/PTEN	„Obecnie, z uwagi na refundację alpelisybu z fulwestrantem rutynowo oznaczana jest mutacja PIK3CA (najczęściej techniką PCR). Każdy podmiot leczniczy realizujący świadczenia w ramach PL B9 powinien mieć dostęp do takiej diagnostyki (w miejscu lub w oparciu o umowy z zewnętrznym	„Odpowiedź jak wyżej, wykonuje się w przypadku progresji po I lub II liniach hormonoterapii.”	„Jak wyżej wspomniano diagnostyka w kierunku zmian w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN ma swoje znaczne ograniczenia w Polsce. Największe ośrodki oceniają mutacje PIK3CA, natomiast analiza AKT1 i PTEN nie jest standardową procedurą. Małe ośrodki nie mają dostępu do diagnostyki.

ją wykonuje? Czy wszystkie ośrodki mają możliwość wykonywania powyższych badań?	i rozliczenia tego w ramach koszyka świadczeń.”	dostawcą takich usług) i w Polsce nie ma z tym problemu. Obecnie, wobec otwarcia programu wczesnego dostępu do kapiwasertybu obserwuje się rozwój diagnostyki całego szlaku (głównie metodą NGS z tkanki, ale także ctDNA, PCR). Coraz więcej ośrodków testuje zatem również mutacje AKT1 i PTEN. Diagnostyka powinna być prowadzona już w trakcie leczenia pierwszej linii z powodu choroby zaawansowanej, aby w chwili progresji móc sięgnąć po odpowiednie leczenie drugiej linii bez zbędnej zwłoki.”		Do badania może służyć bloczek z guza pierwotnego lub przerzutu. Jeśli te nie są dostępne, można wykonać biopsję płynną z krwi. Na wynik badania czeka się 2-3 tygodnie.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Nie widzę.”	„Nie przewiduję, jasny marker molekularny, czytelne kryteria PL.”	„Jasno określone kryteria włączenia uniemożliwiają ewentualne nadużycia.”	„Nie widzę ryzyka związanego z nadużyciem/niewłaściwym zastosowaniem leku. Dużym wyzwaniem pozostaje raczej zapewnienie dostępu do diagnostyki zmian w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN dla wielu chorych na uogólnionego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„W analizie podgrup badania z udziałem kapiwasertybu + fulwestrantu wszystkie grupy chorych odniosły korzyść kliniczną i w takiej populacji został zarejestrowany w EMA. Komisja Europejska zarejestrowała lek w grupie selekcjonowanej molekularnie (PIK/AKT/PTEN) wobec populacji ITT badania Capitello 291. Na poziomie rejestracji w UE dokonano selekcji populacji która odnosi największa korzyść kliniczną. Produkt leczniczy Truqap jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy	„Zgodnie z wynikami badania CAPItello-291 korzyść kliniczną i znamienną odnotowano także u chorych leczonych w pierwszej linii inhibitorami CDK4/6. W badaniu uczestniczyli pacjenci z mutacjami AKT1 i PTEN, a także mężczyźni oraz kobiety przed menopauzą.”	„Nie mam zdania.”	„Co do zasady najbardziej skuteczne terapie należy wykorzystywać na jak najwcześniejszych etapach leczenia chorych, dlatego w mojej ocenie kapiwasertyb z fulwestrantem powinien być stosowany w 2 linii po inhibitorach CDK4/6, a w 1 linii, gdy do nawrotu doszło w trakcie uzupełniającej terapii inhibitorem CDK4/6. Ta druga populacja będzie się w Polsce powiększać z uwagi na fakt objęcia refundacją abemacyklibu w leczeniu uzupełniającym u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby od 1 kwietnia 2025 r.”

	stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).”			
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Nie.”	„Brak danych co do tej kwestii. W badaniu CAPItello-291 wykazano korzyść także w populacji ogólnej, niezależnie od statusu mutacji szlaku sygnałowego PI3K/AKT1/PTEN, jednak u chorych z mutacją ta korzyść była większa.”	„Nie mam zdania.”	„Inhibitory PIK3CA należy ostrożnie stosować u chorych z cukrzycą, dlatego u takich pacjentów wykorzystanie terapii może być ograniczone.”
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	„Alpelisb jest referencją dla Kapiwasertybu i wyznacza w polskiej praktyce i sytuacji refundacyjnej miejsce zastosowania selektywnych inhibitorów AKT. Kapiwasertyb będzie stosowany w szerszej grupie chorych z uwagi na dodatkowe mutacje szlaku AKT badane w badaniu Capitelto 291 (AKT i PTEN).”	„U pacjentów z mutacją PIK3CA kapiwasertyb z fulwestrantem może zastępować alpetisyb z fulwestrantem z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, a także fulwestrant w monoterapii z uwagi na wyższą skuteczność. U pacjentów z mutacjami AKT1/PTEN kapiwasertyb z fulwestrantem zastąpi fulwestrant w monoterapii (brak alternatywnego leczenia ukierunkowanego dla akich chorych). Co do zastąpienia chemioterapii przez opiniowaną technologię lekową trudno to przewidywać, bowiem chemioterapia jest stosowana u pacjentów o nieco odmiennym profilu klinicznym (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).”	„Częściowo zastąpiona może być technologia oparta o II linię Alpelisybu z Fulwestrantem.”	„W mojej ocenie w przypadku objęcia refundacją kapiwasertybu w zastępstwie zmaleje wykorzystanie alpelisibu z uwagi na bardziej korzystny profil toksyczności terapii kapiwasertybem.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.	„Pacjentki z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi (HR+) to bardzo heterogenna grupa chorych u których wyniki leczenia ciągle stanowią obszar „unmet medical need”. Chore z zaburzeniami molekularnymi stanowią szczególna grupę - mutacje takie BRCA (iPARP) czy zmiany w obrębie szlaku PI3K/AKT/mTOR (alpelisyb, kapiwasertyb) stanowią czynnik prognostyczny korelujący z agresywnym przebiegiem choroby. Oprócz komponenty hormonalnej chorobę dodatkowo „napędzają" mutacje, które wymagają stosowania selektywnych inhibitorów AKT.	„Brak alternatywnej terapii ukierunkowanej na mutacje AKT1/PTEN; korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz wykazanie skuteczności wnioskowanej technologii po zastosowaniu inhibitorów CDK4/6 (ok. 70% pacjentów w badaniu CAPItello-291 było tak leczonych). Populacja docelowa to ok. 200 pacjentów/rok.”	„Bardziej selektywne zastosowanie terapii ukierunkowanej na dany cel (poszerzenie populacji, która skorzysta z w/w terapii).”	„Wartościowe jest umożliwienie chorym na uogólnionego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi terapii stosunkowo bezpiecznym i skutecznym inhibitorem PIK3CA w przypadku stwierdzenia odpowiednich zmian w genach. Obecność zaburzeń PIK3CA jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, dlatego stosowanie właściwej terapii celowanej jest optymalnym postępowaniem. W badaniu Capitello-291 wykazano znamienną poprawę czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z samodzielną hormonoterapią (mediany PFS: 7,3

	Kapiwasertyb jest pierwszym w swojej klasie, silnym, selektywnym inhibitorem aktywności kinazowej wszystkich 3 izoform kinazy serynowo-treoninowej AKT (AKT1, AKT2 i AKT3) stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV), którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy CAPItello-291. W badaniu rejestracyjnym CAPItello-291 wykazano istotnie wyższą skuteczność terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV) w porównaniu do fulwestrantu stosowanego w monoterapii (FUL) w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95%CI: 0,38-0,66; p<0,001) ponad 2-krotnego wydłużenia mediany PFS (7,3 mies. vs. 3,1 mies.) oraz niemal 4-krotnie wyższej szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie (OR=3,93; 95%CI: 1,93-8,04).”			vs 3,1 miesiąca, HR = 0,50, p<0,001). Taka terapia jest rekomendowana w polskich i międzynarodowych wytycznych postepowania (NCCN polska edycja, NCCN, EMSO, ABC6/7). Stosowanie kapiwasertybu zastąpi wykorzystanie innego, starszej generacji inhibitora PIK3CA (alpelisibu).”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	„Nie znajduję.”	„Nie znajduję.”	„Nie widzę powodu, coraz bardziej dążymy do selektywnego wyboru terapii ukierunkowanych na określone cele co wiąże się z lepszą skutecznością tych terapii.”	„Na chwilę obecną nie ma dojrzałych danych dotyczących wpływu kapiwasertybu na przeżycie chorych (OS).”
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	• „Turner et al., Capivasertib in hormone receptor — positive advanced breast cancer , N ENG J Med, 2023 • Zalecenia NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, version 5.2023. Accessed June 12, 2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and_: recommendations”	“Badanie rejestracyjne CAPItello-291: Turner NC et all. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Publikacja NEJM 2023.”	• „Badanie Kliniczne CAPItello-291, • H S Rugo et all „ Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone reseptor – positive advanced breast cancer characterization,time course,and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study” ESMO Open 2024 Sep;9(9):103697 • A Dilawari et all „ US Food and Drug Administration Approval Summary:Capivasertib With Fulvestrant for Hormone Receptor-Positive,Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breat	“Dane na temat skuteczności kapiwasertybu z fulwestrantem opublikowano w międzynarodowym recenzowanym czasopiśmie: • Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, de Bruin EC, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS; CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2058-2070. doi: 10.1056/NEJMoa2214131. PMID: 37256976 • Pathak N, Mittal A, Kumar S, Nagpal C, Amir E, Haldar P, Gangadharaiah

			Cancer With PIK3CA/AKT1/PTEN Alteration „ J Clinical Oncol. 2024 Dec;42(34):41034113 • N C Turner et all „ Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer"NEngl J Med. 2023 Jun 1;388(22);2058-2070 NCCN 2025"	BB, Kumar A, Mishra A, Batra A. Systematic Review and Network Meta-Analysis on Treating Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer After CDK4/6 Inhibitors. Curr Oncol. 2025 Jan 20;32(1):53. doi: 10.3390/curroncol32010053. PMID: 39851969 • Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Jhaveri KL, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Nowecki Z, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Iwata H, Yousef S, Zhukova L, Logan J, Twomey K, Khatun M, D'Cruz CM, Turner NC. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study. ESMO Open. 2024 Sep;9(9):103697. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103697 • Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Toi M, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Nowecki Z, Park YH, Sohn JH, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, Fulford M, Andrews H, Wadsworth I, D'Cruz C, Turner NC; CAPItello-291 study group. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2024 Sep;25(9):1231-1244. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00373-5. PMID: 39214106. • Dilawari A, Buturla J, Osgood C, Gao X, Chen W, Ricks TK, Schaefer T, Avasarala S, Reyes Turcu F, Pathak A, Kalavar S, Bhatnagar V, Collazo J, Rahman NA, Mixter B, Tang S, Pazdur R, Kluetz P, Amiri-

				Kordestani L. US Food and Drug Administration Approval Summary: Capivasertib With Fulvestrant for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer With PIK3CA/AKT1/PTEN Alterations. J Clin Oncol. 2024 Dec;42(34):4103-4113. doi: 10.1200/JCO.24.00427. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39159418 • Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, Bajpai J, Barrios CH, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey LA, Chavez-MacGregor M, Chidebe R, Cortés J, Curigliano G, Dent RA, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Franco Millan SX, Gilchrist J, Gligorov J, Gradishar WJ, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaur R, Kiely B, Kim SB, Koppikar S, Kuper-Hommel MJJ, Lecouvet FE, Mason G, Mertz SA, Mueller V, Myerson C, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Partridge AH, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Senkus E, Sledge GW, Swain SM, Thomssen C, Vorobiof DA, Vuylsteke P, Wiseman T, Xu B, Costa A, Norton L, Winer EP. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast. 2024 Aug;76:103756. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756. Epub 2024 May 28. PMID: 38896983
Inne uwagi.	„Brak.”	„Brak.”	-	“Proponuję weryfikację zapisu na 3 stronie programu lekowego. Obecna wersja w przekazanym do oceny dokumencie: 4) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego - po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych

				po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6; Proponuję usunąć „finansowanej w ramach programu lekowego". Pozostawienie zapisu oznacza, że chora, u której nie stosowano wcześniej inhibitora CDK4/6 nie może mieć stosowanego kapiwasertybu. U zdecydowanej większości pacjentek w 1. linii rozsiewu stosuje się inhibitor CDK4/6, niemniej w przypadku przeciwwskazań do tej terapii można stosować tylko samodzielną hormonoterapię, która jest finansowana poza programem lekowym. Tym samym literalnie czytając program lekowy u takiej chorej przed kapiwasertybem konieczna jest chociaż jedna linia terapii finansowanej w programie lekowym."
Odpowiedź na dodatkowe pytania w zakresie treści proponowanego programu lekowego				
Czy populacja pacjentek powinna zostać zawężona do pacjentek wyłącznie po menopauzie (zgodnie z przedłożonym projektem programu do oceny), czy zapisy programu powinny uwzględniać leczenie chorych przed- i około menopauzalnych?	„Leczenie schematem kapiwasertib + fulvestrant powinno być dostępne dla chorych przed — i okołomenopauzalnych oraz po menopauzie. W badaniu CAPItelIo-291 osiągnięto pierwszorzędowy punktu końcowy w podgrupie pacjentek z mutacją szlaku AKT niezależnie od statusu menopauzalnego (HR=0.50; 95%CI: 0,38—0,65), a w analizie podgrup niska liczebność podgrupy pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym prowadzi do otrzymania szerokiego przedziału ufności i tym samym braku istotności statystycznej, mimo wyniku przemawiającego na korzyść stosowania kapiwasertybu również w podgrupie pacjentek w stanie przed- i okołomenopauzalnym z mutacją szlaku AKT (HR=0,83; 95%CI: 0,45-1,50). Pacjentki przed — i około menopauzalne często nie są wystarczająco reprezentowane w badaniach klinicznych, niemniej jednak rekomenduje się i taka jest praktyka kliniczna, stosowanie takiego samego postępowania jak w grupie pacjentek po menopauzie. Rejestracja leku specyficznie uwzględnia te pacjentki i zaleca kojarzenie z LHRH.	„Nie powinna być zawężona, bowiem w badaniu CAPItello-291 leczono kobiety bez względu na stan menopauzalny (ok. 15% pacjentek przed- i okołomenopauzalnych) osiągając główny punkt końcowy w populacji ogólnej. Stan hormonalny będzie ustalany przy włączeniu do PL, a u chorych, które nie osiągnęły naturalnej menopauzy zostanie zastosowany analog LHRH."	„W badaniu rejestracyjnym CAPItello-291 uczestniczyły kobiety przed, około i po menopauzalne, a również mężczyźni."	„Zdecydowanie program lekowy powinien umożliwić leczenie kapiwasertybem również chorym przed- i około menopauzalnym, zgodnie z badaniem rejestracyjnym Capitello-291."

	Produkt leczniczy Truqap jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.”			
Czy populacja pacjentów powinna zostać zawężona wyłącznie do kobiet, czy zapisy programu powinny uwzględniać leczenie mężczyzn (zgodnie z przedłożonym projektem programu do oceny)?	„To są znikome sytuacje l<kliniczne (1-2% przypadków) i choć nie mamy dużej dowodowości medycznej w tej rzadkiej epidemiologicznie grupie, to wiemy ze biologie nowotworu dyktuje zaburzenia genomowe a nie płeć, Korzystamy z leczenia anty HER2 czy iPARP w przypadku HER2+/BRCA zależnego raka piersi u mężczyzn - rekomenduje utrzymanie możliwości leczenia również kapiwasertybem. Rejestracja EMA uwzględnia specyficznie populacje mężczyzn : U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.”	„Nie powinna być zawężona, bowiem w badaniu CAPItello-291 leczono również mężczyzn osiągając główny punkt końcowy w populacji ogólnej.”	„W badaniu rejestracyjnym CAPItello-291 uczestniczyły kobiety przed, około i po menopauzalne, a również mężczyźni.”	„Program lekowy powinien umożliwić leczenie kapiwasertybem również mężczyznom, zgodnie z badaniem rejestracyjnym Capitello-291.”

Opinia stowarzyszenia pacjentów

Odpowiedzi Prezes Stowarzyszenia „Ruch onkologiczny PARS" Elżbiety Kozik przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odpowiedzi przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów

Pytanie	Elżbieta Kozik Prezes Stowarzyszenia „Ruch onkologiczny PARS"
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	„Do najbardziej dotkliwych objawów raka piersi pacjenci zaliczają: zmiany skórne, ból i dyskomfort, zmiany w brodawce sutkowej, guzki, obrzęk węzłów chłonnych."
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Pacjenci z rakiem piersi często zmuszeni są do organizowania dojazdów do szpitala, angażowania rodziny, znajomych, którzy mogliby być wsparciem podczas podróży i pobytu w szpitalu."
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Rozszerzenie dostępnych w ramach programu lekowego terapii, zwłaszcza takich których podanie nie jest związane za każdym razem z wizytami w ośrodku prowadzącym leczenie i ewentualną koniecznością hospitalizacji tylko dla podania leku."
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Pacjenci oczekują na poprawę wyników dotychczasowego leczenia, zmniejszenia objawów ubocznych związanych z podawaną terapią oraz poprawę jakości życia. Oczekują zwiększenia szans na kontrolę choroby, uniknięcie nawrotów i umożliwienie normalnego funkcjonowania zarówno w rodzinie jak i w społeczeństwie czyli powrotu do pracy i prowadzenia normalnych aktywności. Doustna forma podania ocenianego leku, stanowi dodatkową zaletę, umożliwiając przyjęcie leku w domu bez konieczności hospitalizacji tylko dla podania leku, bez kłopotliwych, męczących i kosztownych dojazdów do szpitala i angażowania najbliższych."
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Oceniany lek jest nowym produktem i jak zwykle w takich przypadkach pojawiają się naturalne pytania o możliwe działania niepożądane wynikające ze stosowania leku w szerszej populacji pacjentów (obecne dane dostępne z Charakterystyki Produktu oparte są na grupie 355 pacjentów)."
Inne uwagi.	„W programie lekowym B.9.F. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)" dostępnych jest kilka leków i w ostatnich latach dokonano wielu pozytywnych zmian. Tym niemniej nadal nie wszystkie potrzeby pacjentów z rakiem piersi pozostają zaspokojone. Dlatego jako Stowarzyszenie Ruch Onkologiczny PARS uważamy za zasadne rozszerzanie dostępu do nowych terapii, zapewnienie dostępu pacjentom z rakiem piersi do ocenianej terapii kapiwasertyb w ramach programu lekowego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2 -ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN (II lub III linia leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych po menopauzie, a w I linii leczenia tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6). W opinii Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS dodanie tej terapii do obecnego programu lekowego będzie stanowiło dodatkową szansę dla chorych i poszerzy wachlarz możliwości skutecznych metod leczenia."

3.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - Anastrozolum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie; odpłatność: bezpłatny do limitu);
  - Exemestanum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; odpłatność: bezpłatny do limitu);
  - Goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; odpłatność: ryczałt);
  - Letrozolum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii; odpłatność: bezpłatny do limitu);
  - Tamoxifenum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe; odpłatność: bezpłatny do limitu).

- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego:
  - zgodnie z programem lekowym B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" (odpłatność: bezpłatnie): abemaciclibum, alpelisibum, olaparibum, palbociclibum, pembrolizumabum, pertuzumabum, ribociclibum, sacituzumabum govitecanum, talazoparibum, trastuzumab deruxtecan, trastuzumabum, trastuzumabum emtansinum, tucatinibum.
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C50 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
  - capecitabine, carboplatin, cisplatinum, cyklophosphamidum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluororacilum, fulwestrant, gemcitabine, ifosfamidum, methotrexatum, paclitaxel, tamoxifenum, vincristinum, vinorelbinum.

3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator główny: alpelisyb z fulwestrantem, fulwestrant Komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib)	„Podsumowując jako właściwy komparator w populacji ze zmianami w genie PIK3CA w zakresie kryteriów obecnego programu lekowego należy wskazać alpelisyb z fulwestrantem. W pozostałych populacjach nieobjętych finansowaniem dla alpelisybu z fulwestrantem (zmiana tylko w genach AKT1 lub PTEN, wcześniejsza hormonoterapia nieobejmująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub okołomenopauzalny) jako główny komparator należy wskazać fulwestrant, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, dostępność danych oraz fakt, że kapiwasertyb jest leczeniem dodanym do hormonoterapii fulwestrantem. Należy również ocenić możliwość wiarygodnego porównania z pełnym zakresem komparatorów, czyli hormonoterapią (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib). Dodatkowo należy zauważyć, że w AWA dla leku Piqray ocenianego w zbliżonej do leku Truqap populacji refundacyjnej ankietowany ekspert kliniczny wskazywał, że w polskiej praktyce klinicznej najczęściej stosowaną HT jest fulwestrant lub skojarzenie inhibitora CDK4/6 z fulwestrantem. Ostatecznie jednak Analitycy AOTMiT wskazali, że wybór fulwestrantu reprezentującego HT jako jedynego komparatora był prawidłowy (AWA Pigray 2021), pomimo, że w badaniu SOLAR-1 tylko około 5-6% chorych otrzymało uprzednio inhibitory CDK4/6 i istniała szersza możliwość porównania pośredniego z tymi lekami."	Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Uwagi przedstawiono poniżej.

Komentarz analityka Agencji

W ramach przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz jako komparator dodatkowy należałoby uwzględnić finansowane w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" leczenie inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem, co zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego stanowi opcję terapeutyczną dla drugiej linii leczenia w zaawansowanym raku piersi. Przy czym należy mieć na uwadze, iż prawdopodobnie u niewielkiego odsetka pacjentów inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem są stosowane w drugiej linii leczenia, biorąc pod uwagę ugruntowaną pozycję inhibitorów CDK4/6 w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wymieniają jako technologię alternatywną również chemioterapię, zaznaczając przy tym, iż jest to terapia stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym niż populacja wnioskowana (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, w ramach programu lekowego.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia objęła także wyszukiwanie badań celem przeprowadzenia porównania pośredniego (w tym przypadku zastosowano filtr na badania RCT). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problem decyzyjnego. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	• wiek 18 lat i powyżej; • potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: – rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub – miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); • udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ≥1%; • 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)); • udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN; • możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; • stan pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni; • sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; • chorzy w drugiej lub trzeciej linii leczenia, po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie	• wczesny rak piersi; • brak ekspresji receptorów steroidowych; • nadekspresja/amplifikacja receptora HER2; • obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; • obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; • obecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); • dopuszczano badania prowadzone w populacji bez względu na obecność wymaganych markerów genetycznych, pod warunkiem wyróżnienia wyników ze względu na obecność zmian w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN; • dopuszczano badania nie definiujące w kryteriach włączenia konieczności wcześniejszego zastosowania inhibitorów CDK 4/6 na konkretnym etapie leczenia lub statusu menopauzalnego, poszukując następnie wyników w podgrupach.	W ramach kryteriów włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy nie odniesiono się do kwestii ciąży i karmienia piersią. Jednym z kryteriów włączenia do programu jest wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Dodatkowo należy wskazać, iż w kryteriach włączenia nie uwzględniono populacji kobiet w stanie przed- lub okołomenopauzalnym. W przypadku tej populacji zapisy uzgodnionego programu są niejasne. W początkowych ogólnych zapisach definiujących świadczeniobiorców wskazano, że leczenie CAPI+FULV dotyczy leczenia „chorych po menopauzie”. Natomiast w szczegółowych kryteriach włączenia wskazano na możliwość leczenia kobiet w stanie pomenopauzalnym, przed- lub okołomenopauzalnym oraz mężczyzn.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, lub w pierwszej linii (tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6).		
Interwencja	• kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV) stosowany zgodnie z aktualną ChPL w drugiej lub trzeciej linii leczenia lub w pierwszej linii pod warunkiem, że była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6.	• kapiwasertyb stosowany w monoterapii lub w dawkowaniu niezgodnym z aktualną ChPL lub stosowany poza pierwsza lub drugą lub trzecią linią leczenia choroby zaawansowanej.	Dawkowanie zgodne z ChPL Truqap.
Komparator	• komparator główny: alpelisyb z fulwestrantem, fulwestrant; • komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib).	• komparatory inne niż zdefiniowane np. chemioterapia (CHT).	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	• skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do progresji choroby (TTP), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TNT), jakość życia chorych; • bezpieczeństwo.	• punkty końcowe eksploracyjne lub o nieustalonym znaczeniu klinicznym.	Dodatkowo warto by uwzględnić, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, jako punkt końcowy obniżenie sprawności. Jednym z kryteriów wyłączenia z programu, w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi, jest obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.
Typ badań	• CAPI+FULV: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; • porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.	• badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne; • opisy przypadków, serie przypadków; • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej.	Dodatkowo w ramach AKL Wnioskodawcy wyszukiwano badania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej.

4.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla CAPI+FULV:
  - RCT (badanie rejestracyjne) CAPItello-291, w którym porównano schemat kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem z terapią samym fulwestrantem [3 publikacje (Turner 2023, Oliveira 2024 oraz Rugo 2024), dodatkowo uwzględniono doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane dla tego badania: Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023 oraz dokument EPAR (EPAR 2024)];
  - RCT FAKTION - porównujące schemat kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem z terapią samym fulwestrantem [2 publikacje (Jones 2020, Howell 2022), dodatkowo uwzględniono doniesienie konferencyjne prezentujące uaktualnione dane dla tego badania: Jones 2022];
  - FTIH - badanie bez randomizacji z pojedynczą grupą leczoną schematem kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem [2 publikacje (Smyth 2020, Smyth 2021)];
- Badania pierwotne dla komparatorów – porównanie pośrednie:
  - RCT SOLAR-1, w którym porównano schemat leczenia alpelisybu skojarzonego z fulwestrantem z leczeniem samym fulwestrantem [4 publikacje (André 2019, André 2021, Ciruelos 2021, Rugo 2020), dodatkowo wykorzystano również dokument EPAR prezentujący analizy dla alpelisybu (EPAR Piqray 2020)].
- Badania wtórne:
  - 6 przeglądów systematycznych, w tym 2 przeglądy z metaanalizą klasyczną: Abushanab 2023, Zhang 2023 oraz 4 przeglądy z metaanalizą sieciową: Brandão 2020, Han 2020, Shao 2024, Xu 2022.

4.1.3 Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) dla CAPI+FULV oraz badań pierwotnych dla poszczególnych komparatorów, z uwagi na potrzebę identyfikacji badań RCT do przeprowadzenia porównania pośredniego, przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych. W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych.

Ponadto Wnioskodawca poszukiwał doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS): lata 2015-2023; Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2015-2024; Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR): 2013-2024 oraz Congress of European Society for Medical Oncology (ESMO): 2016-2024.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia objęła także wyszukiwanie badań celem przeprowadzenia porównania pośredniego (w tym przypadku zastosowano filtr na badania RCT).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca przeszukał publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA i URPLWMiPB.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 21 października 2024 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych. Jedynie w przypadków dodatkowych komparatorów[1] należy wskazać, iż w strategii wyszukiwania nie uwzględniono haseł dla ww. komparatorów (dla porównania pośredniego). Tym samym należy wskazać, iż przeprowadzony przegląd systematyczny nie dostarcza informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa CAPI +FULV w porównaniu z dodatkowymi komparatorami.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dla CAPI+FULV (w dniu 28.02.2025 r.) w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. W wyniku weryfikacyjnego przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono prac możliwych do włączenia do AKL Wnioskodawcy.

4.1.4 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań pierwotnych dla porównania CAPI+FULV vs PBO+FULV – badania CAPItello-291 i FAKTION oraz badania pierwotnego dla porównania ALPE+FULV vs PBO+FULV – badanie SOLAR-1. Szczegółową charakterystykę pozostałych badań pierwotnych włączonych do analizy Wnioskodawcy (badanie FTIH) znajduje się w załączniku 15.9 „Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu” AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka badań pierwotnych RCT włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie CAPItello-291 Turner 2023 – główna publikacja NCT04305496 Źródło: finansowania: AstraZeneca i National Cancr Institute (NCI)	**Typ badania:** randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III. **Liczba ośrodków**: 193 ośrodki w 19 krajach (w tym 4 ośrodki w Polsce). **Randomizacja:** komputerowa do grup w stosunku 1:1, za pomocą systemu IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (obecność przerzutów do wątroby, wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 i lokalizacja geograficzna). **Zaślepienie:** tak, podwójne. **Interwencja:** CAPI+FULV - kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem **Komparator:** PBO+FULV Kapiwasertyb/placebo podawany doustnie (p.o.) 2xdziennie w przerywanym schemacie dawkowania, podawanie leku od 1 do 4 dnia każdego tygodnia 28-dniowego cyklu leczenia [D1-4,W1-4,Cx]. Dawka początkowa wynosi 400 mg [2 tabletki po 200 mg] 2xdziennie (BID) (4 dni przyjmowania leku i 3 dni przerwy). Dozwolona redukcja dawki kapiwasertybu/placebo: początkowa redukcja dawki może wynosić 320 mg BID [2 tabletki po 160 mg], a druga redukcja dawki może wynosić 200 mg BID. Fulwestrant podawany w postaci wstrzyknięć domięśniowych (i.m.) 2× 5 ml (250 mg/5 ml = łącznie 500	**Kryteria włączenia (wybrane):** • Wiek ≥18 lat (≥20 lat w Japonii) w momencie podpisania zgody na udział w badaniu; • Histologicznie potwierdzony rak piersi (BC) HR+/HER2- określony na podstawie najnowszej próbki guza (pierwotnego lub przerzutowego), zgodnie z zaleceniami wytycznych ASC.; • Aby spełnić wymóg choroby HR+, rak piersi musi mieć ekspresję ER z lub bez współekspresji receptora progesteronowego. Dlatego też guzy muszą być: ○ ER+ zdef. jako ≥1% komórek guza barwiących się dodatnio na ER w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC ≥3/8, ○ PG+ zdef. jako ≥1% komórek guza barwiących się dodatnio na PR w badaniu IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC ≥3/8; lub PR- zdef. jako <1% komórek guza barwiących się dodatnio na PR w IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC ≤2/8; lub nieznany status receptora progesteronowego, oraz ○ HER2-ujemny zdef. jako intensywność 0 lub 1+ w badaniu IHC lub intensywność 2+ w badaniu IHC i brak dowodów amplifikacji w hybrydyzacji in situ (ISH) ; • Status ECOG 0 lub 1, bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni; • Oczekiwana długość życia ≥12 tygodni; • Choroba przerzutowa (MBC) lub miejscowo zaawansowana (ABC) z radiologicznymi	• PFS w populacji ITT oraz w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN w ocenie badacza – czas od randomizacji do daty progresji choroby wg RECIST v1.1, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (podwójny pierwszorzędowy punkt końcowy); • OS w populacji ITT – czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny; • PFS2 w populacji ITT – czas od randomizacji do daty drugiej progresji choroby w trakcie kolejnej linii leczenia, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny; • ORR w populacji ITT – odsetek pacjentów z przynajmniej jedną oceną CR lub PR wg RECIST v1.1, w ocenie badacza; • DoR w populacji ITT – czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu w przypadku braku progresji choroby; • CBR w populacji ITT – odsetek pacjentów uzyskujących CR, PR lub StD wg RECIST v1.1 (bez kolejnej terapii przeciwnowotworowej)

[1] Komparatory dodatkowe Wnioskodawcy: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	mg) w 1. dniu 1. i 3. tygodnia 1. cyklu [D1W1,3C1], a następnie w 1. dniu 1. tygodnia [D1W1Cx] każdego kolejnego cyklu. Zabroniona redukcja dawki fulwestrantu. Leczenie kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub na prośbę pacjentki o przerwanie leczenia. Zabroniona zamiana (cross-over) z placebo na kapiwasertyb. Dozwolone leczenie LHRH (zgodnie z lokalnymi wytycznymi). **Okres obserwacji:** Data odcięcia danych (ang. data cut-off, DCO) 15.08.2022; mediana okresu obserwacji 13,0 mies. (zakres: 0,0-25,0) w grupie CAPI+FULV i 12,7 mies. (zakres: 0,0-22,3) w grupie PBO+FULV dla głównej analizy PFS w populacji ogólnej. Ramy czasowe badania: 02.06.2020 – 13.10.2021. **Typ hipotezy:** *superiority* **Wyniki dla populacji ITT**: tak, w AWA skupiono się na wynikach w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN .	lub obiektywnymi dowodami nawrotu lub progresji; miejscowo zaawansowana choroba nie może być podatna na resekcję z zamiarem wyleczenia (pacjenci, którzy są uważani za odpowiednich do technik chirurgicznych lub ablacyjnych po potencjalnym obniżeniu stopnia zaawansowania za pomocą leczenia badanego, nie kwalifikują się); • Wcześniejsze leczenie schematem zawierającym inhibitor aromatazy (AI) (w monoterapii lub skojarzeniu): ○ Radiologiczne dowody nawrotu raka piersi lub progresji w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowego leczenia AI, lub ○ Radiologiczne dowody progresji podczas wcześniejszego leczenia AI podawanego jako linia leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (nie musi to być ostatnia terapia); • Obecność ≥1 nienapromieniowanego wcześniej ogniska, które można dokładnie zmierzyć na początku badania (baseline) jako ≥10 mm w najdłuższym wymiarze (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótszą oś ≥15 mm) w badaniu CT lub MRI, nadające się do dokładnych, powtarzalnych pomiarów, lub • W przypadku braku mierzalnej choroby (jak opisano powyżej) ≥1 zmiana osteolityczna lub mieszana (osteolityczno-sklerotyczna), którą można ocenić za pomocą CT lub MRI; pacjenci z wyłącznie osteosklerotycznymi/ osteoblastycznymi zmianami kostnymi w przypadku braku mierzalnej choroby nie kwalifikują się; • Kwalifikowanie się do terapii fulwestrantem zgodnie z oceną lokalną (badacza); • Zgoda na dostarczenie i przekazanie obowiązkowej próbki guza FFPE do centralnego testowania. Preferowany jest blok tkankowy FFPE z ostatnio zebranej przed randomizacją próbki guza (pierwotnego lub nawrotowego). Jeśli dostarczenie bloku tkankowego nie jest możliwe, należy dostarczyć 30 (minimum 20) świeżo ciętych, niebarwionych seryjnych szkiełek nowotworowych. Lokalna kontrola jakości patologii musi zostać zakończona przed randomizacją, aby upewnić się, że próbka nadaje się do analizy sekwencjonowania nowej generacji (NGS), zgodnie z wymaganiami opisanymi w Podręczniku Testowania Diagnostycznego. **Kryteria wykluczenia (wybrane):** • Obciążenie chorobowe, które według oceny badacza czyni pacjenta niekwalifikującym się do terapii hormonalnej (np. objawowa choroba trzewna, która jest potencjalnie zagrażająca życiu w krótkim okresie); • Nowotwory inne niż rak piersi w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem leczenia w badaniu (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy, raka skóry niebędącego czerniakiem lub raka endometrium w stadium I);	utrzymującej się ≥24 tygodnie po randomizacji; • HRQoL w populacji ITT – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23; • Pogorszenie statusu ECOG w populacji ITT – czas od randomizacji do daty pierwszego ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, która data jest wcześniejsza; • Bezpieczeństwo w populacji ITT i podgrupach z mutacjami PIK3CA/AKT/PTEN.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Radioterapia z szerokim polem napromieniania w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu (kapiwasertyb/placebo) i/lub radioterapia z ograniczonym polem napromieniania w celu złagodzenia objawów w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu (kapiwasertyb /placebo); • Duża operacja (z wyjątkiem umieszczenia dostępu naczyniowego) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • Wszelkie niewyleczone toksyczności związane z wcześniejszą terapią o nasileniu >1 CTCAE w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu, z wyjątkiem łysienia; • Ucisk rdzenia kręgowego lub przerzuty do mózgu, chyba że są bezobjawowe, leczone i stabilne oraz nie wymagają sterydów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • Przerzuty do opon mózgowych; • Przebyta choroba śródmiąższowa płuc, polekowa choroba śródmiąższowa płuc, popromienne zapalenie płuc, które wymagało leczenia sterydami, lub jakiekolwiek dowody klinicznie aktywnej choroby śródmiąższowej płuc. **Kryteria wykluczenia - wcześniejsze/ równoczesne leczenie:** • > 2 linie terapii hormonalnej dla nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu; • > 1 linia chemioterapii dla nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu. Adiuwantowa i neoadiuwantowa chemioterapia nie są klasyfikowane jako linie chemioterapii dla ABC; • Wcześniejsze leczenie którymkolwiek z poniższych; • Inhibitory AKT, PI3K i mTOR; • Fulwestrant i inne SERD; • Nitrozomocznik lub mitomycyna C w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • Jakakolwiek inna chemioterapia, immunoterapia, lek immunosupresyjny (inny niż kortykosteroidy) lub leki przeciwnowotworowe w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Dłuższy okres wypłukiwania może być wymagany dla leków o długim okresie półtrwania (np. biologiczne), zgodnie z ustaleniami sponsora; • Silne inhibitory lub induktory CYP3A4 w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką leczenia w badaniu (3 tygodnie dla dziurawca) lub wrażliwe substraty CYP3A4, CYP2C9 i/lub CYP2D6 o wąskim oknie terapeutycznym w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • Jakikolwiek równoczesny lek, który może zakłócać bezpieczeństwo i skuteczność fulwestrantu, na podstawie informacji o przepisywaniu fulwestrantu i lokalnych wytycznych klinicznych. **Liczba pacjentów:**	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• CAPI+FULV: 355 (155 w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN); • PBO+FULV: 353 (134 w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN).	

Badanie FAKTION
Jones 2020, Howell 2022
NCT01992952
Źródło: finansowania:
AstraZeneca i Cancer Research UK
	Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy II.
	Liczba ośrodków: 19 w UK.
	Randomizacja: komputerowa do grup w stosunku 1:1, za pomocą systemu IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (status aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K, oporność na wcześniejszą terapię AI [pierwotna lub wtórna], a także obecność choroby mierzalnej).
	Zaślepienie: tak, podwójne.
	Interwencja: CAPI+FULV – kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem
	Komparator: PBO+FULV
	Kapiwasertyb/placebo podawany doustnie 2xdziennie w dawce 400 mg, w schemacie 4 dni przyjmowania/3 dni przerwy, rozpoczynając od 15 dnia 1 cyklu (aby ułatwić badanie biomarkerów przed randomizacją).
	Fulwestrant w postaci wstrzyknięć domięśniowych (i.m.), 2× 5 ml, po jednym w każdy pośladek (250 mg/5 ml = łącznie 500 mg), podawany 1 dnia każdego 28-dniowego cyklu z dawką nasycającą w 15 dniu 1 cyklu.
	Leczenie kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.
	Szacowany czas leczenia: 60 tygodni, ale w przypadku braku PD możliwa jest kontynuacja terapii.
	Okres obserwacji:
	DCO 30.01.2019; mediana FU 4,9 mies. (IQR: 1,6-11,6) dla głównej analizy PFS; mediana FU dla analizy przeżycia 13 mies. (IQR: -17).
	DCO 25.11.2021; mediana FU 58,5 mies. (IQR: 45,9-64,1) dla CAPI+FULV i 62,3 mies. (IQR: 62,1-70,3) dla PBO+FULV [Howell 2022].
	Ramy czasowe badania: 16.03.2015 – 06.03.2018.
	Typ hipotezy: *superiority*
	Wyniki dla populacji ITT: tak, w AWA skupiono się na wynikach w podgrupie pacjentów ze zmianami na ścieżce sygnałowej AKT.
		Kryteria włączenia (wybrane):
		• Wiek ≥18 lat;
		• Lokalnie potwierdzony zaawansowany (ABC) lub przerzutowy (MBC) nieoperacyjny rak piersi, ER+, HER2-ujemny;
		  ○ ER+ zdef. jako ≥10% komórek guza barwiących się dodatnio na ER w guzie pierwotnym lub próbce przerzutowej (niezależnie od intensywności barwienia); w przypadku braku dostępnego wyniku procentowego, wówczas wynik Quicka (Allred) ≥4/8;
		  ○ Histologiczne potwierdzenie HER2- na guzie pierwotnym lub próbce przerzutowej. HER2- zdef. jako intensywność 0 lub 1+ w badaniu IHC, w przypadku intensywności 2+ lub 2+/3+ przez IHC, amplifikacja genu HER2 musi zostać oceniona metodą FISH/CISH/D-DISH, a stosunek sond HER2 do CEP17 musi wynosić <2,0;
		  ○ Kliniczne lub histologiczne potwierdzenie przerzutów lub miejscowo zaawansowanej choroby, niepoddającej się radykalnej resekcji chirurgicznej;
		• Status ECOG 0-2, bez pogorszenia w ciągu poprzednich 2 tygodni;
		• Oczekiwana długość życia ≥12 tyg.;
		• Nawrót w trakcie lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej inhibitorem aromatazy lub (IA) trzeciej generacji (eksemestan, anastrazol lub letrozol) lub progresja w trakcie leczenia IA trzeciej generacji w leczeniu ABC lub MBC. AI nie musi być ostatnim leczeniem bezpośrednio przed rekrutacją;
		• ≤3 linie terapii hormonalnej ABC;
		• Jeśli próba obniżenia stopnia zaawansowania miejscowo zaawansowanego guza za pomocą terapii hormonalnej została podjęta w nieobecności MBC, a guz został zoperowany, to nie jest to linia terapii ABC. Natomiast jeśli guz pozostał nieoperacyjny, to leczenie to powinno zostać uznane jako linia terapii ABC;
		• ≤1 linia chemioterapii cytotoksycznej dla ABC (CTH neo- i adjuwantowa nie są klasyfikowane jako linie CTH dla ABC. Schemat CTH stos. w leczeniu ABC, ale przerwany z powodu toksyczności, w trakcie lub w ciągu 6 tyg. od podania pierwszej dawki, z max 1 podanym cyklem i bez dowodów PD klinicznej lub radiologicznej w momencie rozpoczęcia kolejnej terapii, nie jest uważany za linię terapii);
		• Kwalifikowalność do dalszej terapii hormonalnej zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego;
		• Radiologiczne lub obiektywne dowody kliniczne nawrotu lub progresji w trakcie
			• PFS w ocenie badacza - czas od randomizacji do daty progresji choroby wg RECIST v1.1, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (pierwszorzędowy punkt końcowy);
			• OS – czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny;
			• CBR w populacji ITT – odsetek pacjentów uzyskujących CR, PR lub StD wg RECIST v1.1 utrzymującej się ≥24 tygodnie po randomizacji;
			• Analizy zaplanowano w populacji ITT oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu mutacji w ścieżki sygnałowej PI3K, mierzalności choroby;
			• Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		lub po ostatniej terapii systemowej przed włączeniem do badania; • Pierwotna lub wtórna oporność na terapię IA: ○ Pierwotna oporność zdef. jako nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 mies. od zakończenia leczenia adjuwantowego IA lub progresja choroby w ciągu 6 mies. od rozpoczęcia leczenia IA i brak odpowiedzi na leczenie IA w leczeniu przerzutowym; ○ Oporność wtórna zdef. jako nawrót choroby >6 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego IA lub progresja choroby po osiągnięciu korzyści klinicznej z leczenia IA w ramach leczenia przerzutowego; ○ Wymagano dowodów nawrotu lub progresji w trakcie lub po ostatniej terapii systemowej (radiologiczne lub obiektywne kliniczne) przed włączeniem do badania, ale nie zostały dalej zdefiniowane w protokole; • Choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST v1.1; • Dostarczenie najnowszej archiwalnej próbki guza do badania mutacji PIK3CA i PTEN metodą IHC; • Dostarczenie próbki wyjściowej osocza do badania mutacji PIK3CA na cfDNA; • Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych. **Kryteria wykluczenia (wybrane):** • Wcześniejsze leczenie raka piersi fulwestrantem lub inhibitorami ścieżki sygnałowej PI3K/AKT; • Klinicznie istotne nieprawidłowości metabolizmu glukozy: ○ Zdiagnozowana cukrzyca typu 1; ○ Stężenie glukozy na czczo [post def. jako brak spożycia kalorii przez ≥8 h]: ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl) dla pacjentów bez wcześniejszej diagnozy cukrzycy typu 2, ≥9,3 mmol/l (167 mg/dl) dla pacjentów z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2; ○ Hemoglobina glikowana (HbA1C) ≥8,0% podczas skryningu (64 mmol/mol) (równanie konwersji dla HbA1C [IFCC-HbA1C (mmol/mol) = [DCCT-HbA1C(%) – 2,15] x 10,929): - Wymóg stosowania insuliny do rutynowego leczenia i kontrolowania cukrzycy; - Wymóg stosowania >2 doustnych leków hipoglikemizujących do rutynowego leczenia i kontrolowania cukrzycy; • Szybko postępująca choroba trzewna nieodpowiednia do dalszej terapii hormonalnej; • Ostatnia dawka chemioterapii, immunoterapii, terapii celowanej, terapii biologicznej lub embolizacji guza musi być podana ≥21 dni wcześniej (> 6 tygodni dla nitrozomocznika lub mitomycyny C) przed pierwszą dawką badanej terapii (fulwestrant). Uwaga: terapia hormonalna (hormonalna)	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		nie jest uważana za terapię celowaną lub biologiczną w ramach tego badania. Leczenie denosumabem i bisfosfonianami jest akceptowane jako leki towarzyszące, o ile są one rozpoczęte ≥14 dni przed rozpoczęciem badania; • Ostatnia dawka paliatywnej radioterapii musi być podana ≥7 dni przed pierwszą dawką badanej terapii (fulwestrant); • Poważna operacja (z wyjątkiem umieszczenia dostępu naczyniowego) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanej terapii (fulwestrant); • Ucisk rdzenia kręgowego lub przerzuty do mózgu, chyba że są bezobjawowe, leczone i stabilne oraz nie wymagają stosowania steroidów przez ≥4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; • Jakiekolwiek dowody na ciężkie lub niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe w ocenie badacza, w tym niekontrolowane nadciśnienie, czynne skazy krwotoczne lub czynne infekcje, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C i wirus niedoboru odporności (HIV). Niewymagany skryning w kierunku chorób przewlekłych. **Liczba pacjentów:** • CAPI+FULV: 69 (39 w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/PTEN); • PBO+FULV: 71 (37 w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/PTEN).	

Badanie SOLAR-1
André 2019, André 2021
NCT02437318
Źródło: finansowania:
Novartis Pharmaceuticals
	Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.
	Liczba ośrodków: 198 ośrodków w 34 krajach.
	Randomizacja: do grup w stosunku 1:1, listy randomizacyjne generowane za pomocą IRT, ze stratyfikacją w obrębie każdej kohorty, czynniki stratyfikacji: obecność lub brak przerzutów do płuc lub wątroby, wcześniejsze otrzymywanie leczenia inhibitorami CDK4/6 (tak vs nie).
	Zaślepienie: tak, podwójne.
	Interwencja: ALPE+FULV – alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem.
	Komparator: PBO+FULV.
	ALPE w dawce 300 mg (1 tabletka 200 mg i 2 tabletki po 50 mg), podawane codziennie z jedzeniem, bez względu na masę ciała pacjentki; FULV w dawce 500 mg (w dwóch 5 ml iniekcjach), podawany w iniekcji domięśniowej (IM) w dniach 1 i 15 cyklu 1, a następnie w dniu 1 kolejnych cykli, długość cyklu 28 dni.
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub zgonu.
		Kryteria włączenia (wybrane):
		• Przed randomizacją status mutacji oceniany był centralnie na podstawie obecności lub braku mutacji PIK3CA za pomocą analizy PCR tkanki guza (preferowany wycinek guza z ostatniej progresji choroby); ocena wykonywana przez wyznaczone laboratorium Novartis;
		• Wiek ≥18 lat w momencie podpisania zgody;
		• Mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym z miejscowo potwierdzonym, HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi (miejscowo nawracający, niekwalifikujący się do leczenia radykalnego lub przerzutowy);
		• Radiologiczne lub obiektywne dowody nawrotu lub progresji choroby:
		  ○ nawrót z udokumentowanymi dowodami progresji podczas (neo)adjuwantowej terapii endokrynologicznej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii endokrynologicznej bez leczenia choroby przerzutowej;
		  ○ nawrót z udokumentowanymi dowodami progresji ponad 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii endokrynologicznej, a następnie mieć postęp z udokumentowanymi dowodami progresji podczas lub po tylko jednej linii terapii endokrynologicznej choroby przerzutowej;
			• PFS w populacji z mutacją PIK3CA, w ocenie badacza – czas od randomizacji do daty progresji choroby wg RECIST v1.1, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (pierwszorzędowy punkt końcowy);
			• OS w populacji z mutacją PIK3CA – czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny;
			• PFS i OS w populacji bez mutacji PIK3CA, i w podgrupach wyróżnionych na podstawie stężenia ctDNA;
			• Odpowiedź na leczenie (ORR);
			• Korzyść kliniczna (CBR) – odsetek pacjentów uzyskujących CR, PR lub StD wg RECIST v1.1 utrzymującej się ≥6 mies.;
			• Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Zabroniona zmiana (crossover) placebo na alpelisyb. Dozwolona redukcja dawki ALPE/PBO z powodu wystąpienia AEs: zgodnie ze schematem z dziennej dawki 300 mg do 250 mg i następnie do 200 mg. Zabroniona redukcja dawki FULV. **Okres obserwacji:** DCO 12.06.2018; mediana FU w kohorcie z mutacją PIK3CA 20,0 mies. (zakres: 10,7-33,3). DCO 23.04.2020; mediana FU 42,4 mies. (zakres: 33,1-55,7). Ramy czasowe badania: 26.07.2015 – 21.07.2017. **Typ hipotezy:** *superiority* **Wyniki dla populacji ITT**: tak, w AWA skupiono się na wynikach w podgrupie pacjentów z mutacjami genu PIK3CA.	○ niedawno zdiagnozowany zaawansowany rak piersi, a następnie nawrót z udokumentowanymi dowodami progresji podczas lub po tylko jednej linii terapii endokrynologicznej; ○ Pacjenci z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem piersi, u których nie stosowano wcześniej leczenia endokrynologicznego; ○ Pacjenci, u których nastąpił nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii endokrynologicznej, a następnie nastąpił nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po jednej linii terapii endokrynologicznej (z antyestrogenem lub inhibitorem aromatazy) w przypadku choroby przerzutowej, NIE zostaną włączeni do badania. • Histologicznie i/lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka piersi ER+ i/lub PgR+ przez lokalne laboratorium; • Status raka HER2-ujemny zdef. jako ujemny wynik testu hybrydyzacji *in situ* lub status IHC 0, 1+ lub 2+. Jeśli IHC wynosi 2+, wymagany jest ujemny wynik testu hybrydyzacji *in situ* (FISH, CISH lub SISH) przez lokalne laboratorium; • Kwalifikujący się do otrzymania dalszej terapii hormonalnej po nawrocie lub progresji choroby; • Otrzymujący aktualnej lub w przeszłości leczenie inhibitorem aromatazy (AI, np. letrozol, anastrozol, eksemestan) w ramach leczenia neo-/adjuwantowego choroby zaawansowanej; • Nawrót lub progresja choroby w trakcie lub po terapii AI. Terapia AI nie musi być ostatnim stosowanym schematem leczenia; • Choroba mierzalna (≥1 zmiana mierzalna wg kryteriów RECIST v_1.1 [zmiana chorobowa w miejscu wcześniej napromieniowanym może być uznana za zmianę docelową tylko wtedy, gdy od momentu napromieniowania występują wyraźne oznaki progresji choroby]); • lub, w przypadku braku choroby mierzalnej, ≥1 zmiana kostna o charakterze przeważnie litycznym [pacjenci bez mierzalnej choroby i tylko z jedną przeważająco lityczną zmianą kostną, która została wcześniej napromieniowana, kwalifikują się, jeśli istnieją udokumentowane dowody progresji choroby zmiany kostnej po napromieniowaniu]; • Status ECOG 0-1; • Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego (ocena w centralnym laboratorium). **Kryteria wykluczenia (wybrane):** • Wcześniejsze leczenie raka piersi fulwestrantem lub inhibitorami ścieżki sygnałowej PI3K/AKT;	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Wcześniejsza chemioterapia stosowana w chorobie zaawansowanej (z wyjątkiem neo-/adjuwantowej CTH); • Wcześniejsze leczenie fulwestrantem; • Wcześniejsze stosowanie inhibitora PI3K, AKT, lub mTOR; • Aktualne stosowanie innej terapii przeciwnowotworowej; • Radioterapia ≤4 tygodni lub paliatywna radioterapia ograniczonego pola ≤2 tygodni przed randomizacją, i objawy toksyczności związane w taką terapią nie ustąpiły do stopnia ≤1 (z wyjątkiem łysienia) i/lub napromieniowanie ≥25% szpiku kostnego; • Aktualne stosowanie następujących leków bez możliwości ich odstawienia w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach prowadzonego badania: leki o znanym ryzyku wydłużania odstępu QT lub wywoływania torsade de pointes (TdP), preparaty/leki ziołowe; • Aktualne stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub stosowanie w okresie ≤2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku lub wciąż obecne działania niepożądane związane z takim leczeniem; • Dozwolone następujące zastosowania kortykosteroidów: pojedyncze dawki, miejscowe stosowanie (np. na wysypkę), wziewne aerozole (np. na obturacyjne choroby dróg oddechowych), krople do oczu lub zastrzyki miejscowe (np. dostawowe); • Radioterapia jajników lub leczenie agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRHa) (octan gosereliny lub octan leuprolidu) w celu wywołania supresji jajników; • Nastąpił nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii endokrynologicznej, a następnie nastąpił nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po jednej linii terapii endokrynologicznej (z antyestrogenem lub inhibitorem aromatazy) w przypadku choroby przerzutowej; • Operacja w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku lub niewyleczone poważne działania niepożądane po zabiegu; • Wciąż obecne objawy toksyczności związane z wcześniejszymi terapiami przeciwnowotworowymi do stopnia ≤1 wg NCI CTCAE, wersja 4.03. Wyjątkiem jest łysienie w dowolnym stopniu nasilenia, które dopuszcza włączenie pacjenta; • Zapalny rak piersi (inflammatory breast cancer); • Niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • Aktualnie współistniejący nowotwór lub nowotwór w ciągu 3 lat przed randomizacją. **Liczba pacjentów:**	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• ALPE+FULV: 169 w podgrupie pacjentów z mutacją genu PIK3CA; • PBO+FULV: 172 w podgrupie pacjentów z mutacją genu PIK3CA.	

4.1.4.1 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań CAPItello-291 i FAKTION włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanej interwencji, brakujących danych dla punktów końcowych, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach.

Ocenę wiarygodności badania I fazy FTIH wykonano z wykorzystaniem skali NICE. Badanie uzyskało 7 punktów w skali NICE na 8 możliwych (w ramach opisu badania nie stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny).

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której ich wiarygodność oceniono jako niską (Abushanab 2023, Shao 2024 i Xu 2022) oraz krytycznie niską (Zhang 2023). Wnioskodawca, wskazał iż w pracach Brandão 2020 i Han 2020 oceniano różnorodne terapie, nie skupiając się w opisie na kapiwasertybie jako na odrębnej interwencji i nie prezentując nowych wniosków, możliwych do uwzględnienia w niniejszej analizie klinicznej i w związku z powyższym odstąpiono od ich pełnego opisu oraz oceny jakości według skali AMSTAR-2.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Zwraca się uwagę, iż nie opublikowano wyników dla wszystkich uwzględnionych w protokole badania CAPItello-291 eksploracyjnych punktów końcowych dot. jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, oceny ogólnego wrażenia pacjenta dotyczącego nasilenia objawów związanych z nowotworem za pomocą kwestionariusza PGIS (the Patient Global Impression–Severity) oraz oceny wrażenia zmiany stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza PGIC (the Patient Global Impression–Change), a także drugorzędowego punktu końcowego: czasu do pogorszenia statusu ECOG. Na podstawie powyższego można wskazać, że istnienie niejasne ryzyko błędu systematycznego dla domeny związanej z brakiem przedstawienia kompletnych danych dotyczących wyników leczenia (raportowania wyników).

Wnioskodawca nie dokonał oceny jakości randomizowanego badania SOLAR-1 włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. W AWA Piqray[2] wskazano, iż badanie SOLAR-1 charakteryzuje niskie ryzyko błędu systematycznego.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- Badanie FAKTION: „Już po przeprowadzeniu analizy pierwotnej, zmodyfikowano plan badania i dla kolejnej daty odcięcia danych (następującej po wprowadzeniu modyfikacji) zaplanowano przeprowadzenie dodatkowych analiz dla podgrupy chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT zdefiniowaną inaczej niż w oryginalnej wersji protokołu badania. W tym celu, zaplanowano przeprowadzenie dodatkowej diagnostyki zmian genetycznych, wykorzystując wciąż dostępne próbki pochodzące od pacjentów włączonych do badania. W celu wykrycia mutacji aktywującej AKT1 E17K, nieuwzględnionej w pierwotnym panelu diagnostycznym wykonywano ddPCR na dostępnych próbkach tkanki nowotworowej. Ponadto, jeśli było to możliwe, wykonywano sekwencjonowanie nowej generacji w próbkach tkanki nowotworowej (test Foundation One® CDx Clinical Trial NGS Assay [Foundation Medicine]) i/lub osocza (test GuardantOMNI RUO Assay [Guardant Health]). Zgodnie z rozszerzonym panelem diagnostycznym, jako zmianę genetyczną na ścieżce sygnałowej AKT kwalifikowano obecność co najmniej jednej z następujących mutacji: AKT1 E17K, PIK3CA R88Q, N345K, C420R, E542K, E545X, Q546X, M1043I, M1043V, H1047X, lub G1049R, niekorzystna mutacja lub utrata genu PTEN,

[2] 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. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AWA/130_AWA_OT.4231.44.2021_Piqray_2021.11.19_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 17.04.2025 r.]

wykrywanych za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (badanie próbki tkanki nowotworowej lub osocza). Podczas gdy, zgodnie z oryginalnym planem badania zmianę na ścieżce sygnałowej AKT definiowano jako mutację E542K lub E545K w egzonie 9 oraz 047R lub H1047L w egzonie 20 genu PIK3CA, wykrywane za pomocą pirosekwencjonowania i/lub emulsyjnego PCR, ddPCR w próbce tkanki nowotworowej lub w wolnym pozakomórkowym DNA (cell-free DNA, cfDNA]) oraz utraty ekspresji PTEN wykrywanej za pomocą badania immunohistochemicznego w próbce tkanki nowotworowej. Dodatkowo, w wyniku przeprowadzenia rozszerzonej diagnostyki wyodrębniono również podgrupę uwzględniającą wy-łącznie chorych, u których obecność mutacji PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN wykryto za pomocą NGS (NGS wykonane u 112 uczestników badania, stanowiących 80% włączonych chorych). Z tego względu w uaktualnionej analizie, przeprowadzonej po wprowadzeniu opisanej modyfikacji, zaprezentowano wyniki analiz dla trzech podgrup chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, różniących się sposobem diagnostyki tych zmian genetycznych, liczebność wspomnianych podgrup wyniosła kolejno 59 (podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym), 76 (podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką) oraz 63 chorych (podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS).";

- „W badaniu FAKTION nie analizowano punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs). Jednak, ocenę PROs na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC BR23, PGI-TT, PRO-CTCAE, przeprowadzono w badaniu III fazy CA-PItello-291, co pozwoliło na uwzględnienie danych dotyczących jakości życia według pacjentów.";
- „Dostępne dane dotyczące analizy przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Do daty odcięcia danych: 15 sierpnia 2022 r. w podgrupie chorych z mutacją PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN odnotowano 41 zgonów wśród 155 chorych w grupie CAPI+FULV (26,5%) oraz 46 zgonów wśród 134 chorych w grupie PBO+FULV (34,3%). Z kolei, w populacji ogólnej było to 87 zgonów wśród 355 chorych w grupie CAPI+FULV (24,5%) oraz 108 zgonów wśród 353 chorych w grupie PBO+FULV (30,6%). Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania, zaplanowane jest przeprowadzenie kolejnych analiz OS, dla dłuższych okresów obserwacji (DCO: marzec 2024 oraz maj 2025).".

Dodatkowe ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków:

- Do badania CAPItello-291 nie włączono pacjentów do grupy CAPI+FULV oraz włączono dwóch pacjentów (1,5%) do grupy PBO+FULV w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN, którzy otrzymywali inh. CDK 4/6 w ramach leczenia neo- lub adjuwantowego raka piersi. W Polsce terapia pooperacyjna (adjuwantowa) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie jest finansowana od 1 kwietnia 2025 r. w ramach programu lekowego B.9.FM. Tym samym istnieje ograniczona ilość dowodów najwyższej jakości dot. zastosowania CAPI+FULV w pierwszej linii leczenia, gdy wcześniej stosowana była terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6.
- W badaniu CAPItello-291 nie dokonano stratyfikacji randomizacji względem statusu mutacji genów PIK3CA/AKT/PTEN, co może wpływać na nierównomierny rozkład cech między badanymi grupami. W grupie CAPI+FULV względem grupy PBO+FULV było m.in.:
    - mniej pacjentów w stanie sprawności ECOG równym zero (odpowiednio 60,0% vs 72,4%),
    - więcej pacjentów w stanie sprawności ECOG równym jeden (odpowiednio 40,0% vs 26,9%),
    - mniej pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii choroby zaawansowanej równą zero (odpowiednio 7,7% vs 14,9%),
    - więcej pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii choroby zaawansowanej równą jeden (odpowiednio 69,0% vs 59,0%),
    - więcej pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii hormonalnych choroby zaawansowanej równą jeden (odpowiednio 84,5% vs 71,6%).

  W badaniu FAKTION dokonano stratyfikacji randomizacji m.in. ze względu na status mutacji PIK3CA i PTEN. W badaniu SOLAR-1 pacjentów podzielono na dwie kohorty (z oraz bez mutacji PIK3CA) i następnie w obrębie ww. kohort dokonano randomizacji pacjentów.
- Jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego do leczenia CAPI+FULV jest sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG. W podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN w badaniu CAPItello-291 jeden pacjent w grupie PBO+FULV i zero pacjentów w grupie CAPI+FULV w momencie włączenia było w stanie sprawności 2 wg ECOG.

- Punkty końcowe raportowane przez pacjentów oraz dotyczące jakości życia w badaniu CAPItello-291 oceniano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych, tym samym możliwość wnioskowania o ich istotności statystycznej jest ograniczona.
- Badanie FAKTION było relatywnie małym badaniem, przeprowadzonym w jednym państwie (UK). Wyniki dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS określono na podstawie analizy post hoc. Wyniki dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, stanowią wyniki analizy eksploracyjnej bez uwzględnienia kontroli wielokrotnego testowania.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej CAPI+FULV. Powyższe wynika z niedawnej rejestracji leku.

4.1.5 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej poddał metaanalizie, o ile było to możliwe, wyniki 2 badań RCT, co pozwoliło na pośrednie porównanie CAPI+FULV vs PBO+FULV. Następnie wyniki, dla podgrupy z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, uwzględniono w ramach porównania pośredniego CAPI+FULV vs ALPE+FULV wykonanego metodą Buchera. Przeprowadzono ocenę analizy heterogeniczności (rozdz. 7.3 „Ocena heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim” AKL Wnioskodawcy).

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „Włączone badania, dotyczące zarówno kapiwasertybu, jak i alpelisybu, nie rekrutowały wyłącznie pacjentów z potwierdzonymi zmianami genetycznymi w docelowych genach, natomiast analiza w tych populacjach docelowych była zaplanowana w protokołach, stanowiła czynnik stratyfikacyjny przy randomizacji, warunkiem kwalifikacji była dostępność wyników lub materiału do badań genetycznych, a wielkość podgrupy z docelowymi zmianami genetycznymi była uwzględniona w ocenie mocy statystycznej badania.”;
- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CAPI+FULV z komparatorem – ALPE+FULV, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników. Zidentyfikowane badania SOLAR-1 umożliwiło porównanie ALPE+FULV z CAPI+FULV poprzez wspólny komparator: PBO+FULV. Z uwagi na niewielką liczbę analizowanych badań (3 próby kliniczne) oraz tylko jeden element pośredni (terapia fulwestrantem), obliczenia porównania pośredniego zdecydowano się przeprowadzić stosunkowo prostą metodą Buchera.”;
- „W ramach porównania pośredniego z ALPE+FULV w zakresie skuteczności klinicznej ocena w obrębie populacji wspólnej (zmiany w PIK3CA) była możliwa tylko dla PFS, w pozostałych przypadkach wykorzystano wyniki dla chorych ze zmianami na ścieżce sygnałowej AKT (PIK3CA, AKT1, PTEN) po stronie CAPI+FULV, natomiast porównawcza analiza bezpieczeństwa była możliwa tylko dla populacji ogólnych badań.”;
- „Zarówno w przypadku obecnie refundowanego w zakresie ECOG 0-2 schematu ALPE+FULV, jak i CAPI+FULV, dostępność danych dla pacjentów z ECOG 2 była znikoma – do badań CAPItello-291 oraz SOLAR-1 włączono chorych ze stopniem sprawności ECOG 0-1; w przypadku próby FAKTION dopuszczono również udział chorych z ECOG 2, jednak w badaniu uwzględniono tylko 1 osobę z takim stopniem sprawności – podobnie jak w próbie CAPItello-291, pomimo zadeklarowania włączenia jedynie pacjentów ze stopniem ECOG 0-1 w tym badaniu).”;
- „W przypadku badań CAPItello-291 oraz FAKTION dopuszczono zastosowanie co najwyżej 1 linii chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, podczas gdy w badaniu SOLAR-1 nie zezwalano na wcześniejsze stosowanie chemioterapii w ramach leczenia choroby zaawansowanej. Ponadto w badaniach CAPItello-291 oraz FAKTION zaznaczono, że chorzy mogli otrzymać odpowiednio co najwyżej 2 lub 3 linie wcześniejszej terapii hormonalnej, podczas gdy w badaniu SOLAR-1 nie sprecyzowano warunków odnośnie liczby wcześniejszych linii hormonoterapii (natomiast uczestniczyli w nim pacjenci w 1 i 2 linii leczenia choroby zaawansowanej). Przekłada się to na różnice w udziałach populacji w poszczególnych liniach leczenia choroby zaawansowanej w badaniach dla ocenianych interwencji oraz rodzaj wcześniejszego leczenia. W badaniu CAPItello-291 większość pacjentów była oceniana w drugiej linii leczenia (uwzględniając wcześniejszą hormono- i/lub chemioterapię choroby zaawansowanej) - około 59-69% pacjentów, natomiast około 20% otrzymało dwie wcześniejsze linie leczenia choroby zaawansowanej (ocena w 3 linii). Udział pacjentów w 1 linii wynosił około 7,7-14,9%, a w 3 był

poniżej 5%. Analizując linie hormonoterapii, w CAPItello-291 11,5% chorych było w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej, 78,5% w 2 linii, a 10,0% w trzeciej. Przeciwnie w badaniu SOLAR-1 około 52% pacjentów było w 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, natomiast w drugiej około 48% chorych (badanie nie obejmowało chorych w dalszych liniach). Wynika z tego, że w badaniu CAPItello-2912 większość pacjentów było w dalszych liniach leczenia – 2 lub 3 w porównaniu do SOLAR-1, gdzie połowa była w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. W badaniu FAKTION 8-13% było w 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, 57-63% w 2 linii, blisko 30% w 3 lub dalszych. Znaczące różnice pomiędzy ocenianymi badaniami odnotowano w odsetku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali inhibitory CDK4/6. W badaniu CAPItello-291 aż 69,4-72,9% pacjentów było wcześniej leczonych inhibitorami CDK4/6. W przeciwieństwie do tego, w badaniu FAKTION żaden pacjent nie otrzymał wcześniej tej klasy leków, a w SOLAR-1 odsetek ten był bardzo niski (5,3-6,4%). Czynnik ten może więc istotnie wpływać na efekty terapii ocenianej w ramach danego badania.";

- „Jak to przedyskutowano szczegółowo w APD, w populacji ze zmianami w genie PIK3CA w zakresie kryteriów obecnego programu lekowego jako komparator wskazano alpelisyb z fulwestrantem i w zakresie tej oceny przeprowadzono porównanie pośrednie wykorzystując dostępne badania RCT. W pozostałych populacjach nieobjętych finansowaniem dla alpelisybu z fulwestrantem (zmiana tylko w genach AKT1 lub PTEN, wcześniejsza hormonoterapia nieobejmująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub okołomenopauzalny) jako główny komparator wskazano fulwestrant, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, dostępność danych oraz fakt, że kapiwasertyb jest leczeniem dodanym do hormonoterapii fulwestrantem (w tym przypadku dostępne są wiarygodne badania head-to-head). Rozważano także możliwość wiarygodnego porównania z pełnym zakresem komparatorów, czyli hormonoterapią (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib). Należy podkreślić ograniczone możliwości porównania z innymi hormonoterapiami – przede wszystkim inhibitorami aromatazy – w badaniu CAPItello-291 (jak i w innych z grupą kontrolną) kryterium włączenia było uprzednie zastosowania inhibitorów aromatazy (progresja w czasie leczenia na etapie choroby zaawansowanej lub w trakcie lub w okresie do 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego) – co uniemożliwia porównanie pośrednie z tą grupą leków (ponadto w badaniach dla IA w porównaniu pośrednim konieczne byłoby wyróżnienie wyników dla podgrupy z co najmniej jedną zmianą w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN). Natomiast zgodnie z wytycznymi tamoksyfen będzie ewentualnie stosowany zazwyczaj jako pierwsza hormonoterapia w sekwencji, zwłaszcza u osób przed menopauzą (należy tu pamiętać także o wskazaniu w wytycznych na IA jako na leczenie o wyższej skuteczności). Natomiast w przypadku skojarzenia inhibitorów CDK4/6 z fulwestrantem lub IA, które to można wskazać jako komparator przede wszystkim w populacji nieobjętej obecnie finansowaniem alpelisybu z fulwestrantem (czyli przede wszystkim ze zmianą tylko w genach AKT1 lub PTEN, bez zmiany w PIK3CA) dostępne dane również ograniczają wiarygodną ocenę porównawczą. W badaniu CAPItello-291, w populacji ze zmianami w genach na ścieżce sygnałowej AKT, około 72% otrzymało wcześniej inhibitory CDK4/6, natomiast chorych ze zmianami tylko w AKT1 lub PTEN było łącznie tylko 70 osób (z czego przypuszczalnie tylko 13 nie było leczonych uprzednio inhibitorami CDK4/6, nie przedstawiono także wyników szczegółowych w tej podgrupie), zatem brak jest możliwości wykorzystania tych danych do porównania pośredniego (w drugim badaniu z grupą kontrolną FAKTION nie wyróżniono wyników w podgrupach ze względu na te konkretne markery genetyczne). Ponadto w badaniach dla inhibitorów CDK4/6 musiałyby być dostępne dane dla podgrupy ze zmianami tylko w genach AKT1 lub PTEN. W III linii leczenia nie można już zastosować inhibitorów CDK4/6, zatem jedyną opcją będzie hormonoterapia – fulwestrant.";
- „W części metaanaliz dla CAPI+FULV na podstawie badań CAPItello-291 i FAKTION, uwzględniono podgrupę chorych ze zmianami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN z badania CAPItello-291 i podgrupę chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania FAKTION. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia tych analiz, wynikające z rozbieżności pomiędzy badaniami w zakresie wyodrębniania analizowanych podgrup (zastosowane metody diagnostyczne oraz zakres poszukiwanych mutacji). W podgrupie chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT w badaniu CAPItello-291 poszukiwano mutacji aktywujących w genach PIK3CA i AKT1 oraz zmian inaktywujących PTEN, wykrywanych za pomocą NGS. Z kolei, ze strony badania FAKTION uwzględniono dane dla podgrupy ze zmianami genetycznymi, uwzględniających ograniczony panel poszukiwanych zmian (mutacje E542K lub E545K w egzonie 9 oraz 047R lub H1047L w egzonie 20 genu PIK3CA, oraz utrata ekspresji PTEN), wykrywanych przy zastosowaniu metod diagnostycznych o stosunkowo niskiej czułości (pirosekwencjonowanie i/lub emulsyjny PCR, ddPCR oraz badanie immunohistochemiczne).";

- „Badania dla CAPI+FULV były dość spójne pod względem kryteriów włączenia, jednak w niektórych kwestiach różniły się. Główną różnicą było kryterium dotyczące statusu menopauzalnego kobiet (do badania CAPItello-291 włączano kobiety zarówno przed jak i po menopauzie, natomiast do FAKTION – tylko po menopauzie) oraz kryterium dotyczące udziału mężczyzn – ich włączenie dozwolone było tylko w badaniu CAPItello-291 (ale ostatecznie włączono tylko 2 mężczyzn, którzy stanowili znikomy odsetek populacji). Ponadto chorzy kwalifikujący się do badania CAPItello-291 musieli mieć status sprawności ECOG 0-1, podczas gdy badanie FAKTION dopuszczało również chorych z ECOG równym 2 (ale jak w przypadku mężczyzn, włączono tylko jednego pacjenta o takim statusie, a dodatkowo w badaniu CAPItello-291 też został włączony taki chory). Co więcej, w badaniu CAPItello-291 mogli wziąć udział chorzy leczeni wcześniej inhibitorami CDK4/6, podczas gdy z FAKTION tacy chorzy byli wykluczani. Jednak mimo powyższych różnic charakterystyki populacji włączonych do obu badań były dość spójne ze sobą.”.

Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Główne badanie prezentujące wyniki dla CAPI+FULV vs PBO+FULV (CAPItello-291) oraz porównanie ALPE+FULV vs PBO+FULV cechuje heterogeniczność. Badanie SOLAR-1 zostało przeprowadzone przed wejściem do praktyki klinicznej inh. CDK 4/6, co jest głównym powodem różnic w charakterystyce populacji włączonych do ww. prób. W grupie badania CAPItello-291 (w ramieniu CAPI+FULV) względem badania SOLAR-1 (w ramieniu ALPE+FULV) było m.in.:
    - mniej pacjentów, u których liczba wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi ogółem wynosi zero (7,7% vs 52,1%),
    - więcej pacjentów, u których liczba wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi ogółem wynosi jeden (69,0% vs 46,7%),
    - więcej pacjentów, u których liczba wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi ogółem wynosi dwa (20,0% vs 0,0%).

  Pacjenci w badaniu SOLAR-1 byli także starsi od pacjentów włączonych do badania CAPItello-291, odnotowano również różnice w rozkładzie ras pacjentów włączonych do badań.
- W badaniu CAPItello-291 uwzględniono definicje zdarzeń niepożądanych zgodne z CTCAE v5.0[3], natomiast w badaniu SOLAR-1 uwzględniono definicje zdarzeń niepożądanych zgodne z CTCAE v4.03[4], stanowi to ograniczenie możliwości porównania profili bezpieczeństwa leków.

4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla CAPI+FULV vs PBO+FULV (badania CAPItello-291 i FAKTION), z uwzględnieniem, o ile to możliwe, wyników dla podgrupy z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV (uwzględniono wyniki badania CAPItello-291 i FAKTION, o ile było to możliwe oraz wyniki badania SOLAR-1).

4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności

CAPI+FULV vs PBO+FULV w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu CAPItello-291 nie wykazano znamiennie dłuższego czasu przeżycia w grupie CAPI+FULV [18-mies. OS (95% CI) = 73,2% (64,8; 80,0)] w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV [18-mies. OS (95% CI) = 62,9% (53,1; 71,2), HR = 0,69 (0,45; 1,05)].

[3] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2214131/suppl_file/nejmoa2214131_protocol.pdf [dostęp: 23.04.2025 r.]
[4] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1813904/suppl_file/nejmoa1813904_protocol.pdf [dostęp: 23.04.2025 r.]

W badaniu FAKTION, w ramach analizy pierwotnej nie wykazano przewagi CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie OS [HR = 0,53 (0,21; 1,33), p=0,17]. Natomiast w ramach wyników dla uaktualnionych analiz, uwzględniających dłuższy okres obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice, [HR = 0,50 (0,27; 0,92), p=0,025]. Zbieżne wyniki odnotowano w pozostałych podgrupach chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wyodrębnionych przy zastosowaniu kompleksowej diagnostyki, uwzgledniającej metody diagnostyczne o wyższej czułości.

Wyniki metaanalizy przedstawiono w ramach wyników porównania pośredniego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, OS

Badanie (źródło danych)	Populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	
CAPItello-291 (Turner 2023)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	155	41	bd.	134	46	bd.	0,69 (0,45; 1,05)[1]
FAKTION, analiza pierwotna (Jones 2020)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym[2]	31	bd.	30,5 (17,6; NO)	28	bd.	18,7 (14,1; 21,2)	0,53 (0,21; 1,33), p=0,17
FAKTION, analiza uaktualniona (Howell 2022)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym[2]	31	20 (64%)	33,5 (22,3; 50,7)	28	24 (86%)	20,9 (15,5; 36,1)	**0,50 (0,27; 0,92), p=0,025** (analiza skorygowana) **0,51 (0,28; 0,94), p=0,030** (analiza nieskorygowana)
FAKTION, analiza uaktualniona (Howell 2022)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką[3]	39	25 (64%)	38,9 (23,3; 50,7	37	32 (86%)	20,0 (14,8; 31,4)	**0,46 (0,27; 0,79), p=0,0047** (analiza skorygowana) **0,49 (0,29; 0,84), p=0,0091** (analiza nieskorygowana)
FAKTION, analiza uaktualniona (Howell 2022)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS[4]	34	21 (61%)	39,0 (22,3; 50,7)	29	25 (86%)	20,9 (14,1; 35,4)	**0,44 (0,24; 0,81), p=0,0076** (analiza skorygowana) **0,43 (0,24; 0,78), p=0,0056** (analiza nieskorygowana)

[1] Analiza skorygowana;
[2] Zgodnie z pierwotnym planem diagnostycznym, przed przeprowadzeniem randomizacji i rozpoczęciem leczenia, prowadzono analizy pod kątem występowania mutacji PIK3CA (E542K lub E545K w egzonie 9, H1047R lub H1047L w egzonie 20), wykrywanych za pomocą pirosekwencjonowania lub ilościowej analizy PCR techniką emulsyjną, (*Droplet Digital PCR,* ddPCR) w tkance nowotworowej lub wolnym pozakomórkowym DNA (*cell-free DNA*, cfDNA]), lub braku ekspresji PTEN wykrywanej w badaniu immunohistochemicznym;
[3] Podgrupa opisywana w publikacji jako „*expanded pathway-altered subgroup*". W celu wykrycia mutacji aktywującej AKT1 E17K, uwzględnionej w rozszerzonym panelu diagnostycznym w dostępnych próbkach tkanki nowotworowej wykonywano ddPCR. Ponadto, jeśli było to możliwe, wykonywano sekwencjonowanie nowej generacji w celu wykrycia poszukiwanych mutacji punktowych, insercji i delecji, oraz zmian liczby kopii w DNA wyizolowanym z zatopionych w parafinie próbek tkanki nowotworowej (test *Foundation One® CDx Clinical Trial NGS Assay* [*Foundation Medicine*]) i/lub w osoczu (test *GuardantOMNI RUO Assay* [*Guardant Health*]). Zgodnie z rozszerzonym panelem diagnostycznym, jako zmianę genetyczną na ścieżce sygnałowej AKT kwalifikowano również obecność co najmniej jednej z następujących mutacji: AKT1 E17K, PIK3CA R88Q, N345K, C420R, E542K, E545X, Q546X, M1043I, M1043V, H1047X, lub G1049R, niekorzystna mutacja lub utrata genu PTEN, wykrywanych za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (badanie próbki tkanki nowotworowej lub osocza). Po przeprowadzeniu rozszerzonej diagnostyki mutacje PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN zidentyfikowano w 25% guzach początkowo zakwalifikowanych jako: brak zmiany na ścieżce sygnałowej AKT, a liczebność podgrupy pacjentów z mutacjami genów kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT, prowadzących do aktywacji tego ścieżki sygnałowej zwiększyła się z 59 do 76 pacjentów;
[4] Sekwencjonowanie nowej generacji wykonano dla dostępnych próbek pochodzących od 112 uczestników badania: u 89 wynik uzyskano z próbek tkanki nowotworowej, u 68 z próbek osocza, u 45 zarówno z próbek tkanki nowotworowej, jak i z osocza.
NO – nie osiągnięto.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu CAPItello-291 wykazano znamiennie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie CAPI+FULV [mediana PFS równa 7,3 mies. (5,5; 9,0)] w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV [mediana PFS równa 3,1 mies (2,0; 3,7); HR = 0,50 (0,38; 0,65), p<0,0013].

W badaniu FAKTION, w ramach analizy pierwotnej nie wykazano przewagi CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie PFS [HR = 0,59 (0,34; 1,03), p=0,064]. Natomiast w ramach wyników dla uaktualnionych analiz, uwzględniających dłuższy okres obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice, [HR = 0,47 (0,26; 0,84), p=0,011]. Zbieżne wyniki odnotowano w pozostałych podgrupach chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wyodrębnionych przy zastosowaniu kompleksowej diagnostyki, uwzgledniającej metody diagnostyczne o wyższej czułości.

Wyniki metaanalizy przedstawiono w ramach wyników porównania pośredniego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, PFS

Badanie (źródło danych)	Populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	
CAPItello-291 (Turner 2023)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	155	121 (78,1%^)[1]	7,3 (5,5; 9,0)	134	115 (85,8%^)[2]	3,1 (2,0; 3,7)	**0,50 (0,38; 0,65), p<0,0013**
FAKTION, analiza pierwotna (Jones 2020)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym[4]	31	bd.	9,5 (6,6; 13,7)	28	bd.	5,2 (3,1; 8,4)	0,59 (0,34; 1,03), p=0,064
FAKTION, analiza uaktualniona (Howell 2022)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym[4]	31	26 (83%)	10,5 (6,6; 18,7)	28	28 (100%)	5,2 (3,1; 8,4)	**0,47 (0,26; 0,84), p=0,011** (analiza skorygowana) **0,51 (0,30; 0,89), p=0,018** (analiza nieskorygowana)
FAKTION, uaktualniona analiza (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką[5]	39	30 (77%)	12,8 (6,6; 18,8)	37	36 (97%)	4,6 (2,8; 7,9)	**0,44 (0,26; 0,72), p=0,0014** (analiza skorygowana) **0,46 (0,28; 0,75), p=0,0021** (analiza nieskorygowana)
FAKTION, uaktualniona analiza (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS[6]	34	25 (74%)	13,4 (6,6; 20,7)	29	29 (100%)	3,1 (2,8; 7,7)	**0,36 (0,20; 0,65), p=0,0007** (analiza skorygowana) **0,35 (0,20; 0,63), p=0,0004** (analiza nieskorygowana)

^ Źródło danych: EPAR 2024.

[1] W tym 115 zdarzeń progresji choroby wg kryteriów RECIST (progresja dotycząca zmian docelowych [n=45], progresja zmian innych niż docelowe [n=31], stwierdzenie nowej zmiany nowotworowej [n=76]) oraz 6 zgonów, bez stwierdzenia progresji choroby (EPAR 2024);

[2] W tym 108 zdarzeń progresji choroby wg kryteriów RECIST (progresja dotycząca zmian docelowych [n=59], progresja zmian innych niż docelowe [n=42], stwierdzenie nowej zmiany nowotworowej [n=63]) oraz 7 zgonów, bez stwierdzenia progresji choroby (EPAR 2024);

[3] Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, ze stratyfikacją względem następujących czynników: obecność przerzutów do wątroby (obecne vs brak), wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 (tak vs nie);

[4] Zgodnie z pierwotnym planem diagnostycznym, przed przeprowadzeniem randomizacji i rozpoczęciem leczenia, prowadzono analizy pod kątem występowania mutacji PIK3CA (E542K lub E545K w egzonie 9, H1047R lub H1047L w egzonie 20), wykrywanych za pomocą pirosekwencjonowania lub ilościowej analizy PCR techniką emulsyjną, (Droplet Digital PCR, ddPCR) w tkance nowotworowej lub wolnym pozakomórkowym DNA (cell-free DNA, cfDNA]), lub braku ekspresji PTEN wykrywanej w badaniu immunohistochemicznym;

[5] Podgrupa opisywana w publikacji jako „expanded pathway-altered subgroup". W celu wykrycia mutacji aktywującej AKT1 E17K, uwzględnionej w rozszerzonym panelu diagnostycznym w do-stępnych próbkach tkanki nowotworowej wykonywano ddPCR. Ponadto, jeśli było to możliwe, wykonywano sekwencjonowanie nowej generacji w celu wykrycia poszukiwanych mutacji punk-towych, insercji i delecji, oraz zmian liczby kopii w DNA wyizolowanym z zatopionych w parafinie próbek tkanki nowotworowej (test Foundation One® CDx Clinical Trial NGS Assay [Foundation Medicine]) i/lub w osoczu (test GuardantOMNI RUO Assay [Guardant Health]). Zgodnie z rozszerzonym panelem diagnostycznym, jako zmianę genetyczną na ścieżce sygnałowej AKT kwalifikowano również obecność co najmniej jednej z następujących mutacji: AKT1 E17K, PIK3CA R88Q, N345K, C420R, E542K, E545X, Q546X, M1043I, M1043V, H1047X, lub G1049R, niekorzystna mutacja lub utrata genu PTEN, wykrywanych za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (badanie próbki tkanki nowotworowej lub osocza). Po przeprowadzeniu rozszerzonej diagnostyki mutacje PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN zidentyfikowano w 25% guzach początkowo zakwalifikowanych jako: brak zmiany na ścieżce sygnałowej AKT, a liczebność podgrupy pacjentów z mutacjami genów kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT, prowadzących do aktywacji tego ścieżki sygnałowej zwiększyła się z 59 do 76 pacjentów.

[6] Sekwencjonowanie nowej generacji wykonano dla dostępnych próbek pochodzących od 112 uczestników badania: u 89 wynik uzyskano z próbek tkanki nowotworowej, u 68 z próbek osocza, u 45 zarówno z próbek tkanki nowotworowej, jak i z osocza.

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)

W badaniu CAPItello-291 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,12 (95% CI: -0,97; 7,21) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie oceny na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30[5]. Odnotowano jednak znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej) w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV, HR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98) u pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN).

W badaniu FAKTION nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, Jakość życia, ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 u pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT

Oceniany parametr	Średnia zmiana w stos. do wart. pocz.		MD (95% CI)	TTD				HR (95% CI)
	CAPI +FULV	PBO +FULV		CAPI+FULV, N=138		PBO+FULV, N=114		
				l. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	l. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
GHS/QoL	-0,60	-3,73	3,12 (-0,97; 7,21)	43	18,5 (12,9; NO)	36	13,8 (7,4; NO)	**0,62 (0,39; 0,98)**

NO – nie osiągnięto.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,10 (0,21; 5,98) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie oceny na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT. Odnotowano także znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej) w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV, HR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92) u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT.

Dla domeny funkcjonowania (ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-30) odnotowano różnice w zakresie pełnienia ról społecznych i funkcjonowania poznawczego w zakresie parametru TTD na korzyść grupy przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV.

Dla domeny objawów (ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-30) odnotowano różnice w zakresie występowania: zmniejszenia apetytu (na niekorzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD); zaparć (na korzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD i TTD) oraz biegunki (na niekorzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD i TTD).

Odnośnie oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-BR23, należy wskazać, iż nie zaobserwowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

[5] Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań oceniających jakość życia pacjentów, uwzględ-nianych w punktacji dla pięciu domen funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról spo-łecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne) oraz trzech domen objawów (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty). Do ocenianych wskaźników należy również uwzględniająca dwie pozycje skala ogólnego stanu zdrowia i jakości życia, GHS/QoL oraz pięć ocenianych pojedynczo objawów chorobowych (duszność, bezsenność, zmniejszenie ape-tytu, zaparcia, biegunka). Wynik dla wymienionych skal prezentowany jest w zakresie od 1 do 100 punktów, wyższa punktacja wskazuje na lepsze funkcjonowanie/jakość życia (dla skali GHS/QoL i domen funkcjonalnych) lub większe nasilenie objawów chorobowych (dla domen objawów). Dla skali funkcjonalnej (funcional scales) i ogólnego stanu zdrowia (global health status, GHS/QoL) dodatnia zmiana wyniku oznacza zatem poprawę funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia; dla skali objawów (symptom scales) ujemna zmiana wyniku oznacza poprawę (zmniejszenie nasilenia objawów). Klinicznie istotna zmiana zdefiniowana jest jako całkowita zmiana wyniku o ≥10 punktów.

Tabela 17. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, Jakość życia, ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23

Oceniany parametr	Wartość początkowa, średnia (SD) (Oliveira 2024)		Średnia zmiana w stos. Do wart. pocz. (95% CI)[1] (Rugo 2024b)		MD (95% CI) [2] (Oliveira 2024)	TTD (Oliveira 2024)				HR (95% CI)[3] (Oliveira 2024)
						CAPI+FULV		PBO+FULV		
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV		l. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	l. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Kwestionariusz EORTC-QLQ-30										
GHS/HRQoL	66,8 (21,0) [N=313]	67,7 (19,5) [N=308]	-2,52 (-4,49; -0,55) [N=3004]	-5,62 (-7,86; -3,37) [N=2874]	**3,10 (0,21; 5,98)**	97	24,9 (13,8; NO) [N=309][5]	109	12,0 (10,2; 15,7) [N=306] [5]	**0,70 (0,53; 0,92)[5]**
Domena funkcjonalna (Functional domain)										
Funkcjonowanie fizyczne	81,1 (17,9) [N=313]	79,4 (19,2) [N=308]	-2,72 (-4,20; -1,23) [N=3004]	-2,30 (-3,97; -0,63) [N=2874]	-0,42 (-2,53; 1,70)	93	22,1 (15,6; NO)	95	14,7 (11,9; NO)	0,80 (0,60; 1,06)
Pełnienie ról społecznych	79,6 (25,9) [N=313]	79,8 (25,7) [N=308]	-5,61 (-8,08; -3,14) [N=3004]	-5,96 (-8,74; -3,17) [N=2874]	0,35 (-3,22; 3,91)	116	14,7 (11,2; NO)	123	11,1 (8,2; 14,8)	**0,76 (0,59; 0,99)**
Funkcjonowanie poznawcze	84,9 (17,4) [N=313]	85,0 (18,0) [N=308]	-2,17 (-3,81; -0,53) [N=3004]	-4,05 (-5,91; -2,18) [N=2874]	1,87 (-0,48; 4,23)	95	17,5 (13,8; NO)	115	12,8 (9,3; 16,7)	**0,67 (0,51; 0,88)**
Funkcjonowanie emocjonalne	73,4 (21,6) [N=313]	71,9 (21,1) [N=308]	-0,56 (-2,74; 1,62) [N=3004]	-3,05 (-5,50; -0,60) [N=2874]	2,49 (-0,67; 5,65)	82	NO (14,8; NO)	81	16,7 (12,8; 25,7)	0,81 (0,59; 1,10)
Funkcjonowanie społeczne	83,2 (22,2) [N=313]	81,6 (24,5) [N=308]	-4,45 (-6,48; -2,41) [N=3004]	-5,39 (-7,64; -3,13) [N=2874]	0,94 (-1,93; 3,80)	119	14,8 (11,9; NO)	106	13,0 (11,1; 16,6)	0,89 (0,69; 1,17)
Domena objawów (Symptom domain)										
Zmęczenie	31,4 (23,0) [N=313]	33,8 (22,4) [N=308]	4,26 (1,93; 6,59) [N=3004]	5,61 (2,98; 8,23) [N=2874]	-1,34 (-4,73; 2,04)	146	11,9 (9,2; 15,7)	143	7,7 (6,4; 11,1)	0,84 (0,66; 1,06)
Ból	28,6 (26,2) [N=313]	26,9 (26,0) [N=308]	0,37 (-1,82; 2,55) [N=3004]	5,88 (3,38; 8,37) [N=2874]	**-5,51 (-8,65; -2,37)**	102	21,1 (12,9; NO)	105	13,0 (11,0; 18,3)	0,77 (0,58; 1,01)
Nudności i wymioty	5,4 (13,6) [N=313]	7,3 (14,9) [N=308]	3,01 (1,77; 4,25) [N=3004]	2,28 (0,85; 3,71) [N=2874]	0,73 (-1,04; 2,50)	90	17,4 (16,5; NO)	83	22,0 (13,9; NO)	0,88 (0,65; 1,19)
Duszności	17,7 (24,9) [N=313]	16,8 (23,5) [N=308]	3,72 (1,21; 6,23) [N=3004]	6,45 (3,60; 9,30) [N=2874]	-2,73 (-6,40; 0,94)	82	22,1 (15,6; NO)	78	18,4 (13,8; NO)	0,85 (0,62; 1,16)
Bezsenność	31,8 (29,8) [N=313]	30,5 (27,8) [N=308]	-2,99 (-5,52; -0,45) [N=3004]	-1,21 (-4,12; 1,70) [N=2874]	-1,78 (-5,48; 1,93)	66	23,0 (21,3; NO)	71	23,9 (13,7; NO)	0,73 (0,52; 1,02)
Zmniejszenie apetytu	16,1 (24,8) [N=313]	16,6 (23,8) [N=308]	4,11 (1,96; 6,26) [N=300[4]]	0,90 (-1,54; 3,34) [N=2874]	**3,21 (0,15; 6,27)**	91	NO (16,5; NO)	82	25,7 (12,8; NO)	0,94 (0,70; 1,28)
Zaparcia	15,3 (24,1) [N=313]	14,3 (22,5) [N=308]	-5,89 (-8,01; -3,78) [N=3004]	3,48 (1,01; 5,96) [N=2874]	**-9,38 (-12,50; -6,25)**	143	NO (22,1; NO)	62	NO (NO; NO)	**0,43 (0,28; 0,64)**
Biegunka	5,5 (15,3) [N=313]	6,6 (14,4) [N=308]	21,24 (18,80; 23,67) [N=3004])	2,75 (-0,04; 5,55) [N=2874]	**18,49 (14,96; 22,01)**	36	11,2 (8,4; 15,7)	52	23,0 (18,3; NO)	**2,75 (2,01; 3,81)**
Kwestionariusz EORTC-QLQ-BR23										
Domena funkcjonalna (Functional domain)										
Wizerunek ciała	78,1 (23,7) [N=305]	75,8 (25,5) [N=301]	bd.	bd.	bd.	78	20,2 (15,7; NO)	81	20,3 (12,9; 24,8)	0,77 (0,56; 1,06)
Funkcjonowanie seksualne	87,8 (17,9) [N=305]	87,9 (19,2) [N=301]	bd.	bd.	bd.	23	NO (NO; NO)	23	NO (NO; NO)	0.81 (0,45; 1,46)
Zainteresowanie życiem seksualnym	56,8 (24,3) [N=88]	57,7 (29,7) [N=85]	bd.	bd.	bd.	9	NO (15,8; NO)	7	NO (11,0; NO)	NDO (NDO; NDO)
Rokowanie	44,6 (31,7) [N=305]	44,6 (31,1) [N=301]	bd.	bd.	bd.	55	NO (NO; NO)	59	18,5 (13,8; NO)	0,78 (0,53; 1,13)

Oceniany parametr	Wartość początkowa, średnia (SD) (Oliveira 2024)		Średnia zmiana w stos. Do wart. pocz. (95% CI)[1] (Rugo 2024b)		MD (95% CI) [2] (Oliveira 2024)	TTD (Oliveira 2024)				HR (95% CI)[3] (Oliveira 2024)
						CAPI+FULV		PBO+FULV		
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV		l. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	l. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Domena objawów (Symptom domain)										
Zdarzenia niepożądane	16,0 (13,1) [N=305]	16,2 (13,7) [N=301]	bd.	bd.	bd.	85	20,3 (17,5; NO)	77	NO (12,9; NO)	0,91 (0,67; 1,25)
Objawy ze strony piersi	13,4 (16,8) [N=305]	13,1 (16,1) [N=301]	bd.	bd.	bd.	32	20,3 (23,0; NO)	35	NO (NO; NO)	0,74 (0,45; 1,19)
Objawy ze strony ramienia	17,0 (19,1) [N=305]	17,9 (20,7) [N=301]	bd.	bd.	bd.	89	19,3 (15,6; NO)	83	19,4 (13,0; NO)	0,81 (0,60; 1,10)
Martwienie się wypadaniem włosów	39,4 (32,6) [N=105]	30,7 (29,8) [N=114]	bd.	bd.	bd.	13	NO (15,6; NO)	21	19,3 (11,0; NO)	0,57 (0,27; 1,12)

[1] Obliczone za pomocą modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (mixed model repeat measure) w trakcie leczenia (on-treatment scores). Dla skali funkcjonalnej (funcional scales) i ogólnego stanu zdrowia (global health status, GHS/QoL) dodatnia zmiana wyniku oznacza poprawę funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia; dla skali objawów (symptom scales) ujemna zmiana wyniku oznacza poprawę (zmniejszenie nasilenia objawów). Klinicznie istotna zmiana zdef. jako całkowita zmiana wyniku o ≥10 punktów. Klinicznie istotna poprawa w zakresie domeny funkcjonalnej oraz GHS/QoL to zwiększenie punktacji o ≥10 pkt. względem wartości wyjściowej; a klinicznie istotne pogorszenie – zmniejszenie punktacji o ≥10 pkt.; klinicznie istotna poprawa w zakresie domeny objawów to zmniejszenie punktacji o ≥10 pkt. względem wartości wyjściowej; a klinicznie istotne pogorszenie – zwiększenie punktacji o ≥10 pkt;
[2] Dla skali funkcjonalnej (funcional scales) i ogólnego stanu zdrowia (global health status, GHS/QoL) średnia zmiana wyniku >0 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV; dla skali obja-wów średnia zmiana wyniku <0 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV;
[3] HR<1 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV;
[4] W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów w wynikiem wyjściowym oraz co najmniej jednym wynikiem uzyskanym po rozpoczęciu leczenia;
[5] Z analizy wykluczono pacjentów bez możliwego do oceny wyniku wyjściowego, lub z wyjściowym wynikiem GHS/QOL <10 pkt;
LS – metoda najmniejszych kwadratów (z ang. least squares); NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano istotne statystycznie różnice w liczbie pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia dla 1., 2. i 3. cyklu na niekorzyść pacjentów przyjmujących CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT. Dla pozostałych punktów nie odnotowano różnic. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, Jakość życia, ocena wg kwestionariusza PGI-TT

Oceniany parametr	CAPI+FULV	PBO+FULV	RR/RB (95% CI)	RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Pacjenci doświadczający uciążliwych skutków ubocznych leczenia				
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia[1] – 15. dzień 1. cyklu	134/302 (44,4%*)	50/302 (16,6%*)	**2,68 (2,02; 3,56) p < 0,0001**	**0,28 (0,21; 0,35) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001**
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia[1] – 1. dzień 2. cyklu	109/300 (36,3%*)	56/297 (18,9%*)	**1,93 (1,46; 2,55) p < 0,0001**	**0,17 (0,10; 0,25) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001**
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia[1] – 1. dzień 3. cyklu	93/273 (34,1%*)	55/266 (20,7%*)	**1,65 (1,24; 2,20) p = 0,0007**	**0,13 (0,06; 0,21) NNT = 8 (5; 17) p = 0,0004**
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia[1] – 1. dzień 4. cyklu	71/237 (30,0%*)	47/215 (21,9%*)	1,37 (1,00; 1,89) p = 0,0529	**0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0482**
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia[1] – 1. dzień 5. cyklu	65/220 (29,5%*)	41/180 (22,8%*)	1,30 (0,93; 1,82) p = 0,1310	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1228
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia[1] – 1. dzień 6. cyklu	24/184 (13,0%*)	25/161 (15,5%*)	0,84 (0,50; 1,41) p = 0,5100	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5113

Oceniany parametr	CAPI+FULV	PBO+FULV	RR/RB (95% CI)	RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Pacjenci z niewielkim nasileniem lub brakiem uciążliwych skutków ubocznych leczenia				
Odsetek pacjentów z niewielkim nasileniem lub brakiem uciążliwych skutków ubocznych leczenia[2] – 1. dzień 6. cyklu	139/184 (76%)	121/161 (75%)	1,01 (0,89; 1,13) p = 0,9335	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9335

[1] Obejmuje pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi: „bardzo", „znacznie" lub „trochę".
[2] Obejmuje pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi: „wcale" lub „nieznacznie";

Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono wg kryteriów RECIST 1.1 w ocenie badania. W badaniu CAPItello-291 oraz FAKTION odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV. Wynik metaanalizy, OR = 4,33 (2,24; 8,38), p<0,0001 (model fixed, p=0,4832).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, ORR

Badanie (źródło danych)	Populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n/N (%)	n/N (%)			
CAPItello-291 (Turner 2023)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT i chorobą mierzalną	38/132 (28,8%)	12/124 (9,7%)	**3,93 (1,93; 8,04)[1]**	**2,97 (1,63; 5,43) p = 0,0004**	**0,19 (0,10; 0,28) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001**
FAKTION (Jones 2020)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym[2] i chorobą mierzalną	9/19 (47%)	2/19 (11%)	**7,65 (1,37; 42,71), p=0,0203**	**4,50 (1,12; 18,14) p = 0,0345**	**0,37 (0,10; 0,63) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0061**
Wynik metaanalizy				**4,33 (2,24; 8,38), p<0,0001 (model fixed, p=0,4832)**	**3,19 (1,84; 5,53), p<0,0001 (model fixed, p=0,5929)**	**0,21 (0,13; 0,30), p<0,0001, NNT=5 (4; 9) (model fixed, p=0,2129)**

[1] Analiza wykonana z wykorzystaniem regresji logistycznej, z dopasowaniem względem następujących czynników: wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 (tak vs nie);
[2] Zgodnie z pierwotnym planem diagnostycznym, przed przeprowadzeniem randomizacji i rozpoczęciem leczenia, prowadzono analizy pod kątem występowania mutacji PIK3CA (E542K lub E545K w egzonie 9, H1047R lub H1047L w egzonie 20), wykrywanych za pomocą pirosekwencjonowania lub ilościowej analizy PCR techniką emulsyjną, (Droplet Digital PCR, ddPCR) w tkance nowotworowej lub wolnym pozakomórkowym DNA (cell-free DNA, cfDNA]), lub braku ekspresji PTEN wykrywanej w badaniu immunohistochemicznym;
[3] Analiza metodą regresji logistycznej.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi, choroby stabilnej oraz u wyższego odsetka pacjentów zaobserwowano uzyskanie korzyści klinicznej w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV. Dla punktu końcowego progresja choroby odnotowano jego niższy odsetek w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, ORR i CBR

Badanie (źródło danych)	Oceniany parametr	Populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)		
Najlepsza odpowiedź na leczenie						
CAPItello-291 (Turner 2023)	CR	Podgrupa ze zmianą w obszarze szlaku AKT	3/155 (1,9%)	0/134 (0,0%)	6,06 (0,32; 116,23) p = 0,2321	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1353
CAPItello-291 (Turner 2023)	PR	Podgrupa ze zmianą w obszarze szlaku AKT	35/155 (22,6%)	12/134 (9,0%)	**2,52 (1,37; 4,66) p = 0,0031**	**0,14 (0,05; 0,22)**

Badanie (źródło danych)	Oceniany parametr	Populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)		
						NNT = 8 (5; 19) p = 0,0011
CAPItello-291 (Turner 2023)	StD (≥8 tyg.)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	84/155 (54,2%)	55/134 (41,0%)	**1,32 (1,03; 1,69) p = 0,0289**	**0,13 (0,02; 0,25) NNT = 8 (5; 59) p = 0,0243**
CAPItello-291 (Turner 2023)	PD	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	31/155 (20,0%)	62/134 (46,3%)	**0,43 (0,30; 0,62) p < 0,00011**	**-0,26 (-0,37; -0,16) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001**
CAPItello-291 (Turner 2023)	Nieocenialny	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	2/155 (1,3%)	5/134 (3,7%)	0,35 (0,07; 1,75) p = 0,1998	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1921
Korzyść kliniczna						
CAPItello-291 (Turner 2023)	CBR[1]	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	87/155 (56,1%)	37/134 (27,6%)	**2,03 (1,49; 2,76) p < 0,0001**	**0,29 (0,18; 0,39) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001**

* Ryzyko względne;
[1] CBR (z ang. *Clinical Benefit Rate*) definiuje się jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną (bez kolejnej terapii przeciwnowotworowej) utrzymującą się ≥24 tygodnie po randomizacji;
CR – odpowiedź całkowita (z ang. *Complete Response*), PR – odpowiedź częściowa (z ang. *Partial Response*), StD – choroba stabilna (z ang. *Stable Disease*), PD – progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*), CBR – korzyść kliniczna (z ang. *Clinical Benefit Rate*).

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu CAPItello-291 odnotowano znamiennie dłuższy czas do drugiej progresji choroby (PFS2) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,52 (0,38; 0,71), p<0,001; a także dłuższy czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,56 (0,42; 0,74).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs PBO+FULV, PFS2 i TFSC

Badanie (źródło danych)	Populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	l. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	N	l. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	
Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)								
CAPItello-291 (Rugo 2024a)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT[1]	155	79[2] (51,0%)	15,5	134	87[3] (64,9%)	10,8	**0,52 (0,38; 0,71), p<0,001^**
Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC)								
CAPItello-291 (Rugo 2024a)	Podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	155	103 (66,5%)	11,0	134	100 (74,6%)	6,0	**0,56 (0,42; 0,74)**

^ Źródło danych: EPAR 2024;
[1] Dodatkowe wyniki dotyczące oceny PFS w podgrupie z mutacją PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN przedstawiono w dokumencie EPAR: 6-mies. PFS2: dla grupy CAPI+FULV: 86,7% (95% CI: 80,2; 91,2), dla grupy PBO+FULV: 72,2% (95% CI: 63,5; 79,2; 9-mies. PFS2: dla grupy CAPI+FULV: 76,6% (95% CI: 68,9; 82,6), dla grupy PBO+FULV: 55,1% (95% CI: 45,9; 63,3); 12-mies. PFS2: dla grupy CAPI+FULV: 64,4% (95% CI: 56,0; 71,6), dla grupy PBO+FULV: 44,6% (95% CI: 35,6; 53,2) (EPAR 2024);
[2] W tym: 57 zdarzeń drugiej progresji choroby i 22 zgony bez stwierdzenia drugiej progresji choroby (EPAR 2024);
[3] W tym: 62 zdarzenia drugiej progresji choroby i 25 zgonów bez stwierdzenia drugiej progresji choroby (EPAR 2024).

CAPI+FULV vs ALPE+FULV – porównanie pośrednie

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego Wnioskodawcy różnice pomiędzy CAPI+FULV i ALPE+FULV

Wyniki wariantu podstawowego (przedstawionego w tabeli) porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), CAPI+FULV vs AL-PE+FULV; są zbieżne z wynikami wariantu dodatkowego analizy (przedstawione w rozdz. 7.4.1 „Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)" AKL Wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs ALPE+FULV, PFS i OS

Porównanie	Źródło danych	Populacja	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)				
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Howell 2024)	Mutacja PIK3CA	bd	**0,51 (0,37; 0,69)**
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2019)	Mutacja PIK3CA	ALPE+FULV: 11,0 (7,5; 14,5) FULV: 5,7 (3,7; 7,4)	**0,65 (0,50; 0,85)**
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**			
Przeżycie całkowite (OS)				
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Turner 2023)	Mutacja ścieżki sygnałowej AKT	bd	0,69 (0,45; 1,05)
	FAKTION (Howell 2022)	Mutacja ścieżki sygnałowej AKT (populacja „expanded^”)	CAPI+FULV: 38,9 (23,3; 50,7) FULV: 20,0 (14,8; 31,4)	**0,46 (0,27; 0,79)**
	Metaanaliza (fixed, p = 0,2452)	Mutacja ścieżki sygnałowej AKT	-	**0,59 (0,42; 0,82)**
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2021)	Mutacja PIK3CA	ALPE+FULV: 39,3 (34,1; 44,9) FULV: 31,4 (26,8; 41,3)	0,86 (0,64; 1,15)
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**			

^ W przypadku podgrupy z mutacjami określonymi jedynie metodami NGS, wynik oceny OS wynosił HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,81) – uwzględnienie tego wariantu wyniku w metaanalizie dawało podobne wyniki, HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,84) i nie wpływało ostatecznie na wynik porównania pośredniego, HR = 0,69 (95% CI: 0,44; 1,09).

Tabela 23. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs ALPE+FULV, ORR

Porównanie	Źródło danych	Populacja	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Turner 2023)	Mutacja ścieżki sygnałowej AKT	38/132 (28,8%)	12/124 (9,7%)	**2,97 (1,63; 5,43) p = 0,0004**	**0,19 (0,10; 0,28) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001**
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2019)	Mutacja PIK3CA	45/126 (35,7%)	22/136 (16,2%)	**2,21 (1,41; 3,46) p = 0,0005**	**0,20 (0,09; 0,30) NNH = 6 (4; 11) p = 0,0002**
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**					

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 24. Analiza skuteczności – CAPI+FULV vs ALPE+FULV, Czas do istotnego pogorszenia jakości życia

Porównanie	Źródło danych	Populacja	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Oliveira 2024)	Mutacja ścieżki sygnałowej AKT	CAPI+FULV: 18,5 (12,9; NO) FULV: 13,8 (7,4; NO)	**0,62 (0,39; 0,98)**
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (Ciruelos 2021)	Mutacja PIK3CA	ALPE+FULV: 14,8 (bd.) FULV: 14,8 (bd.)	1,03 (0,72; 1,48)
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**			

4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

CAPI+FULV vs PBO+FULV w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN – badanie CAPItello-291

Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

W ramach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV [RR = 1,16 (1,07; 1,25), p = 0,0002].

Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania punktów końcowych: biegunka (grupa zdarzeń), wysypka (grupa zdarzeń), wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia (grupa zdarzeń), hiperglikemia i świąd w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki dla punktów końcowych istotnych statystycznie dla parametru RR i RD. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Poszczególne zdarzenia niepożądane CAPI+FULV vs PBO+FULV – badanie CAPItello-291

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	CAPI+FULV, N = 155	PBO+FULV, N = 133		
Jakiekolwiek AEs^	151 (97,4%)	112 (84,2%)	**1,16 (1,07; 1,25) p = 0,0002**	**0,13 (0,07; 0,20) NNH = 8 (6; 16) p = 0,0001**
Biegunka (grupa zdarzeń)^^	119 (76,8%)	25 (18,8%)	**4,08 (2,84; 5,88) p < 0,0001**	**0,58 (0,49; 0,67) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001**
Wysypka (grupa zdarzeń)#	63 (40,6%)	11 (8,3%)	**4,91 (2,70; 8,93) p < 0,0001**	**0,32 (0,23; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001**
Wysypka	31 (20,0%)	8 (6,0%)	**3,33 (1,58; 6,98) p = 0,0015**	**0,14 (0,07; 0,21) NNH = 8 (5; 16) p = 0,0002**
Wysypka plamisto-grudkowa	32 (20,6%)	2 (1,5%)	**13,73 (3,35; 56,21) p = 0,0003**	**0,19 (0,12; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001**
Wysypka grudkowa	3 (1,9%)	0 (0%)	6,01 (0,31; 115,36) p = 0,2340	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1358
Wysypka swędząca	0 (0%)	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 6,97) p = 0,4426	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4590
Nudności	54 (34,8%)	18 (13,5%)	**2,57 (1,59; 4,16) p = 0,0001**	**0,21 (0,12; 0,31) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001**
Zmęczenie	35 (22,6%)	18 (13,5%)	1,67 (0,99; 2,80) p = 0,0533	0,09 (0,00; 0,18) NNH = 12 (6; 378) p = 0,0435
Wymioty	32 (20,6%)	9 (6,8%)	**3,05 (1,51; 6,16) p = 0,0019**	**0,14 (0,06; 0,22) NNH = 8 (5; 17) p = 0,0004**
Zmniejszony apetyt	27 (17,4%)	10 (7,5%)	**2,32 (1,16; 4,61) p = 0,0166**	**0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 42) p = 0,0093**
Ból głowy	27 (17,4%)	16 (12,0%)	1,45 (0,82; 2,57) p = 0,2057	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,1943
Zapalenie jamy ustnej	27 (17,4%)	6 (4,5%)	**3,86 (1,64; 9,07) p = 0,0019**	**0,13 (0,06; 0,20) NNH = 8 (6; 17) p = 0,0003**
Hiperglikemia (grupa zdarzeń)	26 (16,8%)	6 (4,5%)	**3,72 (1,58; 8,76) p = 0,0027**	**0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 19) p = 0,0005**
Hiperglikemia	26 (16,8%)	5 (3,8%)	**4,46 (1,76; 11,29) p = 0,0016**	**0,13 (0,06; 0,20) NNH = 8 (6; 16) p = 0,0001**
Zwiększone stężenie glukozy we krwi	0 (0%)	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 6,97) p = 0,4426	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4590
Świąd	24 (15,5%)	6 (4,5%)	**3,43 (1,45; 8,14) p = 0,0052**	**0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 24) p = 0,0013**

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	CAPI+FULV, N = 155	PBO+FULV, N = 133		
Astenia	22 (14,2%)	17 (12,8%)	1,11 (0,62; 2,00) p = 0,7274	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7261
Zaparcia	18 (11,6%)	12 (9,0%)	1,29 (0,64; 2,57) p = 0,4752	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4689
Ból stawów	17 (11,0%)	17 (12,8%)	0,86 (0,46; 1,61) p = 0,6345	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6359
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	16 (10,3%)	11 (8,3%)	1,25 (0,60; 2,59) p = 0,5529	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5482
Zakażenie układu moczowego	16 (10,3%)	7 (5,3%)	1,96 (0,83; 4,62) p = 0,1236	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1047

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ W tym dwa zdarzenia niepożądane stopnia 5 w grupie CAPI+FULV (ostry zawał mięśnia sercowego i sepsa) i 1 AEs stopnia 5 w grupie PBO+FULV (COVID-19);
^^ Nie odnotowano żadnego przypadku częstych wypróżnień i nadmiernej ruchliwości żołądkowo-jelitowej;
# Nie stwierdzono żadnego przypadku wysypki plamistej.

Poszczególne AEs w 3.-4. stopniu nasilenia

W ramach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV [RR = 2,70 (1,73; 4,22), p < 0,0001].

Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia, w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania punktów końcowych: biegunka (grupa zdarzeń), wysypka (grupa zdarzeń) i wysypka plamisto-grudkowa w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki dla punktów końcowych istotnych statystycznie dla parametru RR i RD. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia CAPI+FULV vs PBO+FULV – badanie CAPItello-291

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	CAPI+FULV, N = 155	PBO+FULV, N = 133		
Jakiekolwiek AEs	63 (40,6%)*	20 (15,0%)*	**2,70 (1,73; 4,22) p < 0,0001**	**0,26 (0,16; 0,35) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001**
Biegunka (grupa zdarzeń)^	19 (12,3%)	1 (0,8%)	**16,30 (2,21; 120,16) p = 0,0062**	**0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 17) p < 0,0001**
Wysypka (grupa zdarzeń)#	17 (11,0%)	0 (0%)	**30,06 (1,83; 495,20) p = 0,0173**	**0,11 (0,06; 0,16) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001**
Wysypka	5 (3,2%)	0 (0%)	9,45 (0,53; 169,31) p = 0,1272	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 654) p = 0,0396
Wysypka plamisto-grudkowa	10 (6,5%)	0 (0%)	**18,04 (1,07; 304,95) p = 0,0450**	**0,06 (0,02; 0,11) NNH = 16 (10; 42) p = 0,0019**
Wysypka grudkowa	2 (1,3%)	0 (0%)	4,29 (0,21; 88,68) p = 0,3454	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2556
Nudności	2 (1,3%)	1 (0,8%)	1,72 (0,16; 18,71) p = 0,6577	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6470
Zmęczenie	0 (0%)	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 6,97) p = 0,4426	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4590
Wymioty	3 (1,9%)	1 (0,8%)	2,57 (0,27; 24,45) p = 0,4104	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3757
Zmniejszony apetyt	0 (0%)	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 6,97) p = 0,4426	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4590

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	CAPI+FULV, N = 155	PBO+FULV, N = 133		
Ból głowy	0 (0%)	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 6,97) p = 0,4426	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4590
Zapalenie jamy ustnej	2 (1,3%)	0 (0%)	4,29 (0,21; 88,68) p = 0,3454	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2556
Hiperglikemia (grupa zdarzeń)^^	3 (1,9%)*	0 (0%)	6,01 (0,31; 115,36) p = 0,2340	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1358
Świąd	0 (0%)	0 (0%)	0,86 (0,02; 43,00) p = 0,9393	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Astenia	3 (1,9%)	1 (0,8%)	2,57 (0,27; 24,45) p = 0,4104	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3757
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)	0,86 (0,02; 43,00) p = 0,9393	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Ból stawów	0 (0%)	0 (0%)	0,86 (0,02; 43,00) p = 0,9393	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5 (3,2%)	0 (0%)	9,45 (0,53; 169,31) p = 0,1272	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 654) p = 0,0396
Zakażenie układu moczowego	1 (0,6%)	0 (0%)	2,58 (0,11; 62,73) p = 0,5611	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4935

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ Nie odnotowano żadnego przypadku częstych wypróżnień i nadmiernej ruchliwości żołądkowo-jelitowej;
^^ Nie zaobserwowano żadnego przypadku zwiększonego stężenia glukozy we krwi;
# Nie stwierdzono żadnego przypadku wysypki swędzącej i plamistej.

Ocena bezpieczeństwa CAPI+FULV vs ALPE+FULV wyniki dla populacji ITT – porównanie pośrednie

Bezpieczeństwo ogółem

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem CAPI+FULV vs ALPE+FULV – porównanie pośrednie

Porównanie	Źródło danych	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane					
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Rugo 2024)	343/355 (96,6%)	288/350 (82,3%)	1,17 (1,11; 1,24) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,19) NNH = 7 (6; 11) p < 0,0001
	FAKTION (Howell 2022)	69/69 (100,0%)	69/71 (97,2%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2511	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2367
	Metaanaliza (random, p <0,0001)			1,10 (0,94; 1,29) p = 0,2498	0,09 (-0,05; 0,22) p = 0,2037
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2021)	282/284 (99,3%)	267/287 (93,0%)	1,07 (1,03; 1,10) p = 0,0001	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 16 (11; 32) p < 0,0001
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**				
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4.					
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Rugo 2024)	148/355 (41,7%)	54/350 (15,4%)	2,70 (2,05; 3,56) p < 0,0001	0,26 (0,20; 0,33) NNH = 4 (4; 6) p < 0,0001
	FAKTION (Jones 2020)	45/69 (65,2%)	35/71 (49,3%)	1,32 (0,99; 1,77) p = 0,0604	0,16 (0,00; 0,32) p = 0,0537
	Metaanaliza (random, p = 0,0002)			1,89 (0,91; 3,95) p = 0,0885	0,24 (0,15; 0,32) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2021)	222/284 (78,2%)	107/287 (37,3%)	2,10 (1,78; 2,47) p < 0,0001	0,41 (0,34; 0,48) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001

CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**				
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)					
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Turner 2023)	57/355 (16,1%)	28/350 (8,0%)	2,01 (1,31; 3,08) p = 0,0014	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 31) p = 0,0009
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2019)	99/284 (34,9%)	48/287 (16,7%)	2,08 (1,54; 2,82) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,25) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia					
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (Rugo 2024)	46/355 (13,0%)	8/350 (2,3%)	5,67 (2,72; 11,84) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15) NNH = 10 (7; 15) p < 0,0001
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (André 2021)	75/284 (26,4%)	16/287 (5,6%)	4,74 (2,83; 7,92) p < 0,0001	0,21 (0,15; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu					
CAPI+FULV vs FULV	CAPItello-291 (EPAR Truqap 2024)	6/355 (1,7%)	1/350 (0,3%)	5,92 (0,72; 48,88) p = 0,0990	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0581
	FAKTION (Jones 2020)	2/69 (2,9%)	0/71 (0,0%)	5,14 (0,25; 105,22) p = 0,2876	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2319
	Metaanaliza (fixed, p = 0,9406)	-	-	5,66 (1,00; 31,95) p = 0,0496	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 61 (33; 499) p = 0,0257
ALPE+FULV vs FULV	SOLAR-1 (EPAR Piqray 2020)	4/284 (1,4%)	4/287 (1,4%)	1,01 (0,26; 4,00) p = 0,9881	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9881
CAPI+FULV vs ALPE+FULV	**Porównanie pośrednie**				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Rycina 2. Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem CAPI+FULV vs ALPE+FULV – porównanie pośrednie

Rycina 3. Poszczególne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia CAPI+FULV vs ALPE+FULV – porównanie pośrednie

4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do prac wtórnych wskazanych w AKL Wnioskodawcy zostało włączone jedno badanie oceniające kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej – próbę FAKTION. Wnioskodawca wskazuje, iż jedynie w przeglądzie Abushanab 2023 wspomniano dodatkowo o doniesieniu konferencyjnym prezentującym wstępne wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy – CAPItello-291. Prace te opublikowano przed opublikowaniem wyników badania CAPItello-291. Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od przedstawienia wyników powyższych prac wtórnych.

W odnalezionej w ramach przeglądu weryfikacyjnego Agencji pracy Pathak 2025[6] (przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa dot. leczenia HR+ przerzutowego raka piersi po wcześniejszym stosowaniu inhibitorów CDK4/6) wskazuje się, iż w przypadku pacjentów ze zmianami PI3K/AKT/mTOR kapiwasertyb był skuteczniejszy od alpelisybu biorąc pod uwagę wyniki dla PFS (0,77; 0,53–1,12) i OS (0,80; 0,48–1,35).

W aktualizacji ChPL Truqap z 28.02.2025 r.[7] wskazano, iż: :Określona a priori analiza okresowa OS (DCO 15 kwietnia 2024 r., 59% pacjentów zmarło) wykazała HR wynoszący 0,88 (95% CI: 0,65, 1,19) w podgrupie ze zmianami w genach PIK3CA/AKT1/PTEN.

4.2.2.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Truqap):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. [Rdzeń tabletki: Celuloza mikrokrystaliczna (E460i), Wapnia wodorofosforan, Kroskarmeloza sodowa (E468), Magnezu stearynian (E470b).Otoczka: Hypromeloza, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 3350, Polidekstroza, Kopowidon, Trójglicerydy, średniołańcuchowe, Żelaza tlenek czarny (E172), Żelaza tlenek czerwony (E172), Żelaza tlenek żółty (E172).].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperglikemia

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu TRUQAP u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających przyjmowania insuliny i (lub) u pacjentów z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) nie było badane, ponieważ pacjenci ci zostali wykluczeni z udziału w badaniu klinicznym III fazy. Do tego badania włączono 21 (5,9%) pacjentów w grupie otrzymującej TRUQAP w skojarzeniu z fulwestrantem z HbA1c ≥ 6,5%. Hiperglikemia była częściej zgłaszana u pacjentów z wyjściowym HbA1c ≥ 6,5% (28,6% pacjentów) niż u tych z wyjściowym HbA1c <6,5% (15,4%). Ciężka hiperglikemia, związana z cukrzycową kwasicą ketonową (DKA) zakończoną zgonem występowała u pacjentów leczonych produktem TRUQAP. DKA może wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia produktem TRUQAP. W niektórych zgłaszanych przypadkach DKA wystąpiła po upływie mniej niż 10 dni. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego i powinni być ściśle monitorowani. Konsultacja z diabetologiem lub z osobą z fachowego personelu medycznego doświadczoną w leczeniu hiperglikemii jest rekomendowana u pacjentów z cukrzycą.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUQAP należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia hiperglikemii spowodowanej przyjmowaniem produktu TRUQAP oraz zalecić im natychmiastowe skontaktowanie się z osobą z fachowego personelu medycznego w przypadku wystąpienia objawów hiperglikemii (np. nadmiernego pragnienia, częstszego niż zwykle oddawania moczu lub oddawania większej niż zwykle ilości moczu bądź zwiększonego łaknienia z utratą masy ciała). U pacjentów z chorobami współistniejącymi lub stosujących jednocześnie inne leki (np. u pacjentów odwodnionych, niedożywionych, otrzymujących

[6] Pathak N, Mittal A, Kumar S, Nagpal C, Amir E, Haldar P, Gangadharaiah BB, Kumar A, Mishra A, Batra A. Systematic Review and Network Meta-Analysis on Treating Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer After CDK4/6 Inhibitors. Curr Oncol. 2025 Jan 20;32(1):53. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11763720/pdf/curroncol-32-00053.pdf [dostęp: 16.04.2025 r.]
[7] https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/truqap-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf [dostęp: 22.04.2025 r.]

jednocześnie chemioterapię/steroidy, u pacjentów z posocznicą) ryzyko hiperglikemii postępującej do cukrzycowej kwasicy ketonowej może być większe. DKA należy rozważyć jako jedną z możliwości w diagnostyce różnicowej po wystąpieniu dodatkowych nieswoistych objawów, takich jak nudności, wymioty, ból brzucha, trudności z oddychaniem, oddech o owocowym zapachu, dezorientacja, nietypowe zmęczenie lub senność. U pacjentów z podejrzeniem DKA, leczenie produktem TRUQAP należy natychmiast przerwać. Jeśli występowanie DKA potwierdzi się, produkt leczniczy TRUQAP należy odstawić i nie wznawiać.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUQAP i w odstępach czasowych podanych w Tabeli 7 (ChPL Truqap – przyp. Analityka) u pacjentów należy obowiązkowo oznaczyć stężenie glukozy we krwi na czczo (FG) i stężenie HbA1c. W zależności od nasilenia hiperglikemii podawanie produktu TRUQAP można przerwać, zmniejszyćdawkę lub trwale zakończyć.

Częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest zalecane u pacjentów, u których hiperglikemia wystąpi podczas leczenia, u pacjentów z obecnością czynników ryzyka DKA przed rozpoczęciem leczenia (w tym między innymi u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, u pacjentów przyjmujących doustnie steroidy) oraz u pacjentów, u których czynniki ryzyka DKA wystąpią podczas leczenia (np. zakażenie, posocznica, zwiększenie stężenia HbA1c). Oprócz stężenia glukozy na czczo zaleca się monitorowanie ketonów (najlepiej we krwi) i innych parametrów metabolicznych (zgodnie ze wskazaniami), jeśli u pacjenta wystąpi hiperglikemia.

Oprócz zalecanego postępowania w hiperglikemii opisanego w punkcie 4.2 w Tabeli 3 (ChPL Truqap – przyp. Analityka), zaleca się zapewnienie poradnictwa w zakresie zmiany stylu życia u pacjentów z czynnikami ryzyka obecnymi przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów, u których wystąpi hiperglikemia podczas leczenia produktem TRUQAP.

Biegunka

Biegunkę zgłaszano u większości pacjentów leczonych produktem TRUQAP. Kliniczne następstwa biegunki mogą obejmować odwodnienie, hipokaliemię i ostre uszkodzenie nerek, które były zgłaszane, wraz z zaburzeniami rytmu serca (z hipokaliemią jako czynnikiem ryzyka), podczas leczenia produktem TRUQAP. W zależności od nasilenia biegunki podawanie produktu TRUQAP może zostać przerwane, zmniejszone lub całkowicie zakończone. Należy doradzić pacjentom, by rozpoczęli przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i aby zwiększyli doustną podaż płynów, jeśli objawy biegunki wystąpią podczas przyjmowania produktu TRUQAP. U pacjentów z biegunką konieczne jest utrzymanie prawidłowej wolemii i równowagi elektrolitowej, aby uniknąć powikłań związanych z hipowolemią i małym stężeniem elektrolitów.

Wysypka i inne polekowe reakcje skórne

U pacjentów otrzymujących TRUQAP zgłaszano polekowe reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy i uogólnione złuszczające zapalenie skóry. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry, a w zależności od nasilenia polekowych reakcji skórnych dawkowanie można przerwać, zmniejszyć lub trwale zakończyć. Zaleca się konsultację z dermatologiem na wczesnym etapie występowania tych reakcji, aby zwiększyć precyzję rozpoznania i ustalić odpowiednie postępowanie.

Pacjenci wykluczeni z badania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego nie było badane u pacjentów z objawowym zajęciem narządów trzewnych. Pacjenci z występowaniem w wywiadzie klinicznie istotnej choroby serca, w tym QTcF > 470 ms, wszelkich czynników zwiększających ryzyko wydłużenia QTc lub ryzyko wystąpienia arytmii bądź ryzyko zaburzeń czynności serca lub pacjenci ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagający przyjmowania insuliny oraz pacjenci z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) byli wykluczeni z badania CAPItello-291. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt TRUQAP tym pacjentom.

Inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem TRUQAP może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na kapiwasertyb, a w konsekwencji do większego ryzyka wystąpienia działań toksycznych. Patrz punkt 4.2 (ChPL Truqap – przyp. Analityka), aby zapoznać się z modyfikacjami dawki produktu TRUQAP podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4. I przeciwnie: jednoczesne podawanie silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na kapiwasertyb. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 z produktem leczniczym TRUQAP.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu TRUQAP. U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia i zweryfikować jego wynik jako ujemny. Należy rozważyć powtarzanie testu ciążowego przez cały czas trwania leczenia.

Należy doradzić pacjentom stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas przyjmowania produktu TRUQAP i przez pewien czas po zakończeniu leczenia produktem TRUQAP: co najmniej 4 tygodnie u kobiet i 16 tygodni u mężczyzn.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu TRUQAP u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Dlatego produkt leczniczy TRUQAP nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kapiwasertyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ekspozycję na kapiwasertyb potwierdzono u karmionych piersią młodych szczura, co może wskazywać na wydzielanie kapiwasertybu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersi. Podczas leczenia produktem TRUQAP należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działań niepożądanych na żeńskie narządy rozrodcze, ale wpływ na płodność samic szczura nie był badany. Kapiwasertyb wywierał działanie toksyczne na jądra i może zaburzać płodność mężczyzn w wieku rozrodczym.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

TRUQAP może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ podczas leczenia kapiwasertybem zgłaszano uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz omdlenia.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu TRUQAP opiera się na danych pochodzących od 355 pacjentów, którzy otrzymali TRUQAP w skojarzeniu z fulwestrantem w badaniu III fazy (CAPItello-291). Mediana czasu trwania ekspozycji na kapiwasertyb w badaniu CAPItello-291 wyniosła 5,42 miesiąca, przy czym u 27% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (72,4%), wysypka (40,3%), nudności (34,6%), uczucie zmęczenia (32,1%), wymioty (20,6%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (17,2%), hiperglikemia (16,9%), ból głowy (16,9%) i zmniejszone łaknienie (16,6%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były: wysypka (12,4%), biegunka (9,3%), hiperglikemia (2,3%), hipokaliemia (2,3%), niedokrwistość (2,0%) i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (2,0%).

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u 6,8% pacjentów leczonych produktem TRUQAP w skojarzeniu z fulwestrantem. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów przyjmujących TRUQAP w skojarzeniu z fulwestrantem należały: wysypka (2,3%), biegunka (1,7%) i wymioty (1,1%).

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 17,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki produktu TRUQAP były biegunka (7,9%) i wysypka (4,5%).

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych miało miejsce u 9,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były wysypka (4,5%), biegunka (2,0%) i wymioty (2,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od pacjentów leczonych produktem TRUQAP w skojarzeniu z fulwestrantem w badaniach klinicznych po podaniu zalecanej dawki.

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. System Organ Class, SOC). W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy uporządkowano zgodnie z malejącą częstością, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych są zdefiniowane jako: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 28. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem Truqap

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Bardzo często
	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	Hipokaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Często
	Zawroty głowy	Często
	Omdlenia	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
	Ból brzucha	Często
	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Bardzo często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Świąd	Bardzo często
	Suchość skóry	Często
	Rumień wielopostaciowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej	Często
	Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperglikemia

Hiperglikemia dowolnego stopnia wystąpiła u 60 (16,9%) pacjentów, a hiperglikemia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 8 (2,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TRUQAP. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia hiperglikemii wyniosła 15 dni (zakres: 1 do 367). W badaniu zmniejszenie dawki było konieczne u 2 (0,6%) pacjentów, a 1 (0,3%) pacjent zakończył leczenie z powodu hiperglikemii. Wśród wspomnianych 60 pacjentów z hiperglikemią 28 (46,7%) pacjentów było leczonych lekiem antyhiperglikemicznym (w tym 16,7% - insuliną).

Biegunka

Biegunka wystąpiła u 257 (72,4%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TRUQAP. Biegunka stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 33 (9,3%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia biegunki wyniosła 8 dni (zakres: 1 do 519). Zmniejszenie dawki było konieczne u 28 (7,9%) pacjentów, a 7 (2,0%) pacjentów zakończyło stosowanie produktu TRUQAP z powodu biegunki. Wśród wspomnianych 257 pacjentów z biegunką podanie leków przeciwbiegunkowych było konieczne u 59% (151/257) pacjentów w celu opanowania objawów biegunki.

Wysypka

Wysypkę (w tym rumień, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem) zgłoszono u 143 (40,3%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wysypki wyniosła 12 dni (zakres: 1-226). Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 44 (12,4%) pacjentów

otrzymujących kapiwasertyb. Rumień wielopostaciowy wystąpił u 6 (1,7%) pacjentów, a największym stopniem nasilenia był stopień 3. u 3 (0,8%) pacjentów. Uogólnione złuszczające zapalenie skóry wystąpiło u 2 (0,6%) pacjentów; zdarzenia te miały 3. stopień nasilenia. Zmniejszenie dawki było konieczne u 16 (4,5%) pacjentów, a 16 (4,5%) pacjentów zakończyło leczenie produktem TRUQAP z powodu wysypki.

Przedawkowanie

Obecnie nie ma swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu leczniczego TRUQAP. Przyjęcie kapiwasertybu w dawce większej niż wskazana może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych kapiwasertybu, w tym biegunki. Lekarze powinni stosować ogólne środki wspomagające, a pacjenci powinni być leczeni objawowo.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacja dot. bezpieczeństwa leku Truqap przejrzano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego, które nie zostały ujęte w ChPL Truqap.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase[8], która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i rożnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 14.04.2025 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Truqap od czasu wprowadzenia leku na rynek to 832.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – 16% (w tym zgon – 93, zmęczenie – 38, progresja – 31); zaburzenia żołądka i jelit – 15% (biegunka – 143, nudności – 45, wymioty – 34) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 14% (wysypka – 151, świąd – 13, rumień – 10).

ADRReports

W bazie ADRReports[9] na dzień 14.04.2025 r. zamieszczono 395 zgłoszeń działań niepożądanych, w tym 189 zgłoszeń dot. zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, 133 zgłoszeń dot. zaburzenia żołądka i jelit oraz 123 zgłoszeń dot. zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

4.3 Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, w ramach programu lekowego.

W ramach AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla CAPI+FULV vs PBO+FULV (badania CAPItello-291 i FAKTION), z uwzględnieniem, o ile to możliwe, wyników dla podgrupy z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV (uwzględniono wyniki badania CAPItello-291 i FAKTION, o ile było to możliwe oraz wyniki badania SOLAR-1).

[8] http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 14.04.2025 r.]
[9] https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html [dostęp: 14.04.2025 r.]

Skuteczność

CAPI+FULV vs PBO+FULV w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu CAPItello-291 nie wykazano znamiennie dłuższego czasu przeżycia w grupie CAPI+FULV [18-mies. OS (95% CI) = 73,2% (64,8; 80,0)] w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV [18-mies. OS (95% CI) = 62,9% (53,1; 71,2), HR = 0,69 (0,45; 1,05)].

W badaniu FAKTION, w ramach analizy pierwotnej nie wykazano przewagi CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie OS [HR = 0,53 (0,21; 1,33), p=0,17]. Natomiast w ramach wyników dla uaktualnionych analiz, uwzględniających dłuższy okres obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice, [HR = 0,50 (0,27; 0,92), p=0,025].

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu CAPItello-291 wykazano znamiennie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie CAPI+FULV [mediana PFS równa 7,3 mies. (5,5; 9,0)] w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV [mediana PFS równa 3,1 mies (2,0; 3,7); HR = 0,50 (0,38; 0,65), p<0,0013].

W badaniu FAKTION, w ramach analizy pierwotnej nie wykazano przewagi CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie PFS [HR = 0,59 (0,34; 1,03), p=0,064]. Natomiast w ramach wyników dla uaktualnionych analiz, uwzględniających dłuższy okres obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice, [HR = 0,47 (0,26; 0,84), p=0,011].

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)

W badaniu CAPItello-291 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,12 (95% CI: -0,97; 7,21) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie oceny na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Odnotowano jednak znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej) w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV, HR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98) u pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN).

W badaniu FAKTION nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,10 (0,21; 5,98) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie oceny na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT. Odnotowano także znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej) w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV, HR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92) u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT.

Dla domeny funkcjonowania (ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-30) odnotowano różnice w zakresie pełnienia ról społecznych i funkcjonowania poznawczego w zakresie parametru TTD na korzyść grupy przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV.

Dla domeny objawów (ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-30) odnotowano różnice w zakresie występowania: zmniejszenia apetytu (na niekorzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD); zaparć (na korzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD i TTD) oraz biegunki (na niekorzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD i TTD).

Odnośnie oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-BR23, należy wskazać, iż nie zaobserwowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano istotne statystycznie różnice w liczbie pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia dla 1., 2. i 3. cyklu na niekorzyść pacjentów przyjmujących CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT. Dla pozostałych punktów nie odnotowano różnic.

Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono wg kryteriów RECIST 1.1 w ocenie badania. W badaniu CAPItello-291 oraz FAKTION odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV. Wynik metaanalizy, OR = 4,33 (2,24; 8,38), p<0,0001 (model fixed, p=0,4832).

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu CAPItello-291 odnotowano znamiennie dłuższy czas do drugiej progresji choroby (PFS2) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,52 (0,38; 0,71), p<0,001; a także dłuższy czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,56 (0,42; 0,74).

CAPI+FULV vs ALPE+FULV – porównanie pośrednie

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego Wnioskodawcy różnice pomiędzy CAPI+FULV i ALPE+FULV

Bezpieczeństwo

CAPI+FULV vs PBO+FULV w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN – badanie CAPItello-291

W ramach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV [RR = 1,16 (1,07; 1,25), p = 0,0002].

Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania punktów końcowych: biegunka (grupa zdarzeń), wysypka (grupa zdarzeń), wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia (grupa zdarzeń), hiperglikemia i świąd w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV.

W ramach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV [RR = 2,70 (1,73; 4,22), p < 0,0001].

Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia, w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania punktów końcowych: biegunka (grupa zdarzeń), wysypka (grupa zdarzeń) i wysypka plamisto-grudkowa w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV.

CAPI+FULV vs ALPE+FULV wyniki dla populacji ITT – porównanie pośrednie

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W aktualizacji ChPL Truqap z 28.02.2025 r.[10] wskazano, iż: :Określona a priori analiza okresowa OS (DCO 15 kwietnia 2024 r., 59% pacjentów zmarło) wykazała HR wynoszący 0,88 (95% CI: 0,65, 1,19) w podgrupie ze zmianami w genach PIK3CA/AKT1/PTEN.

Główne ograniczenia

- W przypadku dodatkowych komparatorów [hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib] należy wskazać, iż w strategii wyszukiwania Wnioskodawcy nie uwzględniono haseł dla ww. komparatorów (dla porównania pośredniego). Tym samym należy wskazać, iż przeprowadzony przegląd systematyczny nie dostarcza informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa CAPI +FULV w porównaniu z dodatkowymi komparatorami.

[10] https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/truqap-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf [dostęp: 22.04.2025 r.]

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CAPI+FULV vs ALPE+FULV, co skutkowało koniecznością wykonania porównania pośredniego. Główne badanie prezentujące wyniki dla CAPI+FULV vs PBO+FULV (CAPItello-291) oraz porównanie ALPE+FULV vs PBO+FULV cechuje heterogeniczność. Badanie SOLAR-1 zostało przeprowadzone przed wejściem do praktyki klinicznej inh. CDK4/6, co jest głównym powodem różnic w charakterystyce populacji włączonych do ww. prób.
- Do badania CAPItello-291 nie włączono pacjentów do grupy CAPI+FULV oraz włączono dwóch pacjentów (1,5%) do grupy PBO+FULV w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN, którzy otrzymywali inh. CDK4/6 w ramach leczenia neo- lub adjuwantowego raka piersi. W Polsce terapia pooperacyjna (adjuwantowa) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie jest finansowana od 1 kwietnia 2025 r. w ramach programu lekowego B.9.FM. Tym samym istnieje ograniczona ilość dowodów najwyższej jakości dot. zastosowania CAPI+FULV w pierwszej linii leczenia, gdy wcześniej stosowana była terapia uzupełniająca inhibitorem CDK4/6.
- W badaniu CAPItello-291 nie dokonano stratyfikacji randomizacji względem statusu mutacji genów PIK3CA/AKT/PTEN, co może wpływać na nierównomierny rozkład cech między badanymi grupami. W grupie CAPI+FULV względem grupy PBO+FULV.
- Badanie FAKTION było relatywnie małym badaniem, przeprowadzonym w jednym państwie (UK). Wyniki dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS określono na podstawie analizy post hoc. Wyniki dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, stanowią wyniki analizy eksploracyjnej bez uwzględnienia kontroli wielokrotnego testowania.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej CAPI+FULV. Powyższe wynika z niedawnej rejestracji leku.

W świetle najnowszych wyników analizy przeżycia z badania CAPItello-291 należy wskazać, iż nie można jednoznacznie stwierdzić, iż CAPI+FULV wpływa na przeżycie pacjentów względem PBO+FULV. Wyniki analizy klinicznej w tym zakresie są nieaktualne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1 Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była *ocena opłacalności stosowania* produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem *w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej.*

Technika analityczna

Analizę przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów, oceniającą zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG).

Porównywane interwencje

Wnioskodawca przeprowadził porównanie interwencji wnioskowanej względem alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem oraz względem fulwestrantu w monoterapii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Uznano, że ze względu na zaniedbywalne w stosunku do wydatków NFZ koszty ponoszone przez pacjentów (w szczególności brak współpłacenia za porównywane interwencje), perspektywa wspólna (NFZ i świadczeniobiorców) jest tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, określony jako 20 lat od rozpoczęcia leczenia.

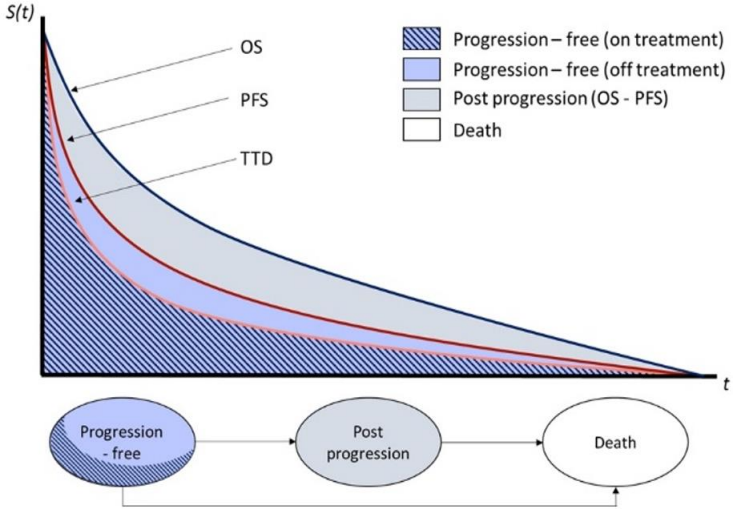
Model

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel, będący adaptacją modelu globalnego do warunków polskich, o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM). W modelu występują trzy stany zdrowotne:

- bez progresji (ang. *progression-free*, PF) – z wyróżnionymi podstanami: w trakcie leczenia (ang. *on treatment*) i po zakończeniu leczenia (ang. *off treatment*);
- po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby (ang. *progressed disease*, PD);
- Zgon – stan absorbujący.

Długość cyklu w modelu wynosi 30,44 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu. W celu uniknięcia wartości ujemnych w poszczególnych stanach zdrowotnych, wartości PFS zostały ograniczone do wartości mniejszych lub równych OS w całym horyzoncie czasowym modelu. Podobnie ryzyko zgonu zostało ograniczone do wartości większych lub równych wskaźnikowi zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w populacji ogólnej wg wieku i płci.

Strukturę modelu przeżycia podzielonego Wnioskodawcy przedstawiono na poniższym wykresie.



Rycina 4. Struktura modelu ekonomicznego Wnioskodawcy (źródło: AE Wnioskodawcy)

5.1.2 Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Wyjściową charakterystykę populacji pacjentów przyjęto w modelu ekonomicznym na podstawie danych z badania CAPItello-291 (dane Wnioskodawcy).

Tabela 29. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość
Wiek	
Odsetek kobiet	
Powierzchnia ciała (kobiety / mężczyźni)	

Powierzchnię ciała pacjenta wykorzystano przy obliczeniach kosztów kolejnych linii leczenia po progresji choroby.

Skuteczność kliniczna

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS)

Jako ramię referencyjne w modelu przyjęto . Modelowanie OS i PFS w ramieniu wykonano na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania CAPItello-291 . Do modelowania OS wybrany został , zaś do modelowania PFS wybrano . Pozostałe rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Dopasowanie krzywych parametrycznych do wyników OS i PFS w ramieniu referencyjnym modelu przedstawiono na poniższych rycinach.

Rycina 5. **(źródło: AE Wnioskodawcy)**

Rycina 6. **(źródło: AE Wnioskodawcy)**

Krzywe OS i PFS dla kapiwasertybu z fulwestrantem (CAPI+FULV) oraz alpelisybu z fulwestrantem (ALPE+FULV) modelowane były na podstawie . Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Czas do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation,* TTD)

Dane dotyczące TTD zaimplementowano w modelu za pomocą krzywych parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania CAPItello-291 , oddzielnie dla każdej substancji czynnej w ramionach leczenia (fulwestrantu w ramieniu FULV, fulwestrantu w ramieniu CAPI+FULV, kapiwasertybu w ramieniu CAPI+FULV). Alternatywne rozkłady testowano w analizie wrażliwości.

W przypadku ramienia ALPE+FULV w modelu, ze względu na brak danych z badań klinicznych, Wnioskodawca przyjął założenie, że .

Poniżej przedstawiono krzywe TTD przyjęte dla wszystkich ramion leczenia i substancji czynnych w modelu.

Rycina 7. (źródło: AE Wnioskodawcy)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events,* AEs)

W analizie uwzględniono tylko AEs związane z leczeniem, w co najmniej 3. stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w przynajmniej jednym z ramion badania CAPItello-291. Częstość występowania AEs w ramieniu ALPE+FULV przyjęto na podstawie danych z badania SOLAR-1. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane i częstości ich występowania uwzględnione w modelu Wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	CAPI+FULV (N = 355)	FULV (N = 181)	ALPE+FULV (N = 284)
Biegunka	9,3%	0,3%	7,0%
Wysypka	5,4%	0,3%	0,0%
Osutka plamisto-grudkowa	6,2%	0,0%	9,9%
Hiperglikemia	2,3%	0,3%	33,1%
Hipokaliemia	2,3%	0,0%	0,0%

Dane te wykorzystano w modelu do oszacowań utraty użyteczności związanej z AEs oraz kosztów leczenia AEs.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu przyjęto użyteczności stanów zdrowia pochodzące z wyników badania CAPItello-291 (z populacji ogólnej, niezależnie od obecności lub braku zmian w genach), przekształcone z EQ-5D-5L na EQ-5D-3L zgodnie z publikacją Hernandez 2017. Wartości zastosowane w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wartości użyteczności przyjęte w modelu (źródło: badanie CAPItello-291 – dane Wnioskodawcy)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
PFS	
PD	

W analizie wrażliwości przetestowano zestawy użyteczności z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego wartości użyteczności, w których podano wartości użyteczności dla obydwu analizowanych stanów zdrowia (Rugo 2018, Park 2023).

W analizie uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem na podstawie badania Golicki 2021.

W modelu przewidziano także jednorazowe obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Przyjęte przez Wnioskodawcę wartości obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Założony czas trwania	Obniżenie użyteczności	Źródło
Biegunka			Nafees 2008
Osutka plamisto-grudkowa			
Wysypka			
Hiperglikemia			Smith-Palmer 2016
Hipokaliemia			Bounthavong 2018

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podania/wydania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od progresji choroby oraz po wystąpieniu progresji choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty badania molekularnego w kierunku zmian w genach PIK3CA/AKT1/PTEN lub PIK3CA,
- koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby,
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Cenę z RSS przyjęto zgodnie z RSS zaproponowanym przez Wnioskodawcę. Cenę opakowania alpelisybu przyjęto na podstawie danych przetargowych odnalezionych w serwisie platformazakupowa.pl. Cenę za miligram fulwestrantu przyjęto na podstawie danych DGL za rok 2024[11]. Rzeczywiste zużycie leku Truqap i fulwestrantu przyjęto na podstawie danych z badania CAPItello-291, a alpelisybu – na podstawie danych z badania BYLieve (dane z badania SOLAR-1 uznano za niewystarczające).

Koszty podania/wydania leków przyjęto w analizie na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30.01.2025 r. i zarządzenia nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024.

Koszt diagnostyki i monitorowania w okresie stosowania leku Truqap i alpelisybu (z wyłączeniem diagnostyki molekularnej w kierunku zmian w genach) przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30.01.2025 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024. W przypadku monoterapii fulwestrantem koszt diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024.

Koszty monitorowania po zakończeniu aktywnego leczenia, a przed wystąpieniem progresji choroby, a także w okresie po wystąpieniu progresji choroby obliczono na podstawie danych z analizy NICE Piqray 2022, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024.

[11] https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8735.html [dostęp: 10.04.2025 r.]

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie statystyk NFZ dotyczących świadczeń JGP, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024.

Koszt diagnostyki molekularnej w kierunku zmian w genach PIK3CA/AKT1/PTEN lub PIK3CA odpowiednio w ramieniu kapiwasertybu i alpelisybu przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 6/2025/DSOZ z dnia 21.01.2025 r. oraz raportu AOTMiT nr WT.543.5.2024.

Stosowanie po progresji choroby kolejnych linii aktywnego leczenia oszacowano na podstawie danych z badania CAPItello-291. Uwzględniono tylko terapie refundowane w Polsce, zwiększając proporcjonalnie ich udział kosztem leków nieuwzględnionych w obliczeniach. Przeciętny czas leczenia określono na podstawie mediany PFS lub TTD z badań klinicznych poszczególnych leków. Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z ChPL i zapisami programu lekowego B.9.FM. Ceny leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., danych DGL za rok 2024 i danych przetargowych z 2025 r. z serwisu platformazakupowa.pl. Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 r., nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. i nr 9/2025/DGL z dnia 30.01.2025 r.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu AOTMiT nr WT.521.5.2022, danych Krajowego Rejestru Nowotworów[12] za rok 2023 r. oraz Uchwały Rady NFZ nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 r.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2 Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – z uwzględnieniem RSS i bez RSS

Wyniki	CAPI+FULV	ALPE+FULV	FULV
Koszty [PLN] – z RSS (bez RSS)			
Koszty całkowite			
Koszty inkrementalne (CAPI+FULV vs komparator)			
Wyniki zdrowotne			
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Inkrementalne QALY (CAPI+FULV vs komparator)			
ICUR [PLN/QALY] – z RSS (bez RSS)			
ICUR (CAPI+FULV vs komparator)		**(468 396)**	**(405 165)**

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy zastosowanie CAPI+FULV w porównaniu z FULV wiąże się z .

Stosowanie CAPI+FULV w zestawieniu z ALPE+FULV wiąże się z .

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla CAPI+FULV wynosi w wariancie z uwzględnieniem RSS w porównaniu z FULV , a w porównaniu z ALPE+FULV

[12] https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 12.04.2025 r.]

– [redacted].

W wariancie bez uwzględnienia RSS koszt ten wynosi odpowiednio 405 165 PLN/QALY i 468 396 PLN/QALY.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki poszczególnych kategorii kosztów zgodnie z modelem Wnioskodawcy.

Tabela 35. Wyniki poszczególnych kategorii kosztów w analizie podstawowej – z uwzględnieniem RSS i bez RSS

[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]

5.2.2 Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania progowych cen zbytu netto (CZN) leku Truqap, przy których 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 o refundacji[13], w stosunku do obydwu komparatorów uwzględnionych w analizie. Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji, w analizie progowej przyjęto jednakową cenę dla obydwu wysokości dawki leku (160 mg i 200 mg). [redacted] przedstawione ceny progowe są jednakowe dla wariantu [redacted]. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Komparator	Truqap 160 mg / 200 mg – progowa CZN [PLN]	
	Z RSS	Bez RSS
ALPE+FULV	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted].

W związku z przedstawieniem w AKL randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości CAPI+FULV nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. FULV), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

[13] 217 641 PLN/QALY

5.2.3 Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem RSS.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało . Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Źródło oszacowania zmienności			
CAPI+FULV vs ALPE+FULV				
	dolna granica 95% CI			
	górna granica 95% CI			
	dolna granica 95% CI			
	górna granica 95% CI			
CAPI+FULV vs FULV				
	dolna granica 95% CI			
	górna granica 95% CI			

W analizie scenariuszy największy dodatni wpływ na wyniki odnotowano w następujących przypadkach:

- ,
- .

Zmiana ICUR w tych scenariuszach

Największy ujemny wpływ na wyniki analizy miało

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA)

Wnioskodawca zaprezentował wyniki PSA dla 5 000 powtórzeń. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy (z uwzględnieniem RSS)

Komparator		CAPI+FULV		
		Koszt inkrementalny [PLN]	Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
ALPE+FULV	Wartość z analizy podstawowej			
	Średnia wartość z PSA			
FULV	Wartość z analizy podstawowej			
	Średnia wartość z PSA			

Na poniższych rycinach przedstawiono wyniki PSA Wnioskodawcy za pomocą wykresów rozrzutu wyników.

Rycina 8. Wyniki PSA dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV, wariant z RSS (źródło: AE Wnioskodawcy)

Rycina 9. Wyniki PSA dla porównania CAPI+FULV vs FULV, wariant z RSS (źródło: AE Wnioskodawcy)

Zgodnie z wynikami PSA Wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (217 641 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności CAPI+FULV względem komparatorów wynosi .

5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 39. 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	Populację określono zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Truqap są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jednak należy mieć na uwadze komentarz do zasadności wyboru komparatora przedstawiony w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywę analizy przyjęto zgodnie z Wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach analizy Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia (rozdział 9 „Ograniczenia analizy”):

- *W analizie podstawowej dla porównania CAPI + FULV z ALPE + FULV uwzględniono [redacted] Należy również zaznaczyć, że krzywa czasu leczenia alpelisybem w modelu jest zależna od efektu klinicznego, w związku z czym w efekcie założenia o [redacted].*
- *Porównanie CAPI + FULV z ALPE + FULV przeprowadzono w populacji pacjentów z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN (tj. w łącznej populacji docelowej dla leku Truqap®), podczas gdy komparator (alpelisyb; Piqray) jest refundowany wyłącznie u pacjentów z mutacją genu PIK3CA. Biorąc pod uwagę, że mutacje w genie PIK3CA odpowiadają za ponad 80% przypadków zmian w obrębie szlaku AKT, a skuteczność leku Truqap® w badaniu CAPItello-291 była bardzo zbliżona dla poszczególnych zmian (HR dla PFS = 0,51 w podgrupie z mutację PIK3CA vs 0,50 w populacji z dowolną zmianą w obrębie szlaku AKT), uznano że szersza kohorta modelu (z co najmniej jedną*

zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN) będzie w dostatecznym stopniu reprezentatywna dla populacji refundacyjnej alpelisybu.

- *Struktura dalszego leczenia systemowego została określona w oparciu o dane z badania CAPItello-291, w którym stosowano – poza standardową chemio- i hormonoterapią – szereg terapii nierefundowanych w warunkach polskich w niniejszym wskazaniu (m.in. immunoterapię, bewacyzumab, erybulinę, leczenie biologiczne, ewerolimus). Odsetek leczonych ww. lekami był jednak umiarkowany i nie różnił się znacząco pomiędzy porównywanymi grupami. Ponadto, w adaptacji modelu do warunków polskich uwzględniono wyłącznie strategie refundowane w Polsce, a udziały terapii nierefundowanych w badaniu CAPItello-291 przypisano proporcjonalnie do terapii uwzględnionych w analizie. Uśrednione koszty dalszego leczenia przypadające na pacjenta z progresją były bardzo zbliżone dla porównywanych strategii, w związku z czym wskazane ograniczenie nie miało istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.*

5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Dobór komparatorów

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych, dodatkowo należałoby uwzględnić finansowane w PL B.9.FM. leczenie inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (II linia leczenia zaawansowanego raka piersi). Wnioskodawca nie przedstawił uzupełnionych analiz w ww. zakresie.

5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „W opinii Agencji, dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.” Wnioskodawca nie przedstawił uzupełnionych analiz. Z tego względu w ramach prac nad AWA wykonano analizę minimalizacji kosztów (patrz rozdział „5.3.4. Obliczenia własne Agencji”).

Zdarzenia niepożądane

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „Dodatkowo Agencja wskazuje na zasadność uwzględnienia w modelu, przynajmniej w ramach analizy wrażliwości, szerszego zakresu danych dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności parametrów, dla których uzyskano istotne statycznie wyniki, bez względu na stopień nasilenia. Zwłaszcza zdarzeń niepożądanych występujących z dużą częstotliwością, dla których odnotowano niskie wartości parametru NNH w badaniu CAPItello-291.” Wnioskodawca nie przedstawił uzupełnionych analiz w ww. zakresie.

Koszty

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „W analizie uwzględniono również nieaktualną na dzień złożenia wniosku uchwałę Nr 5/2024/IV z 02.04.2024 r., podczas gdy dostępna była uchwała Nr 29/2024/IV z 17.10.2024 r.” Wnioskodawca nie przedstawił uzupełnionych analiz w ww. zakresie.

Inne

- Wyjściową charakterystykę populacji pacjentów oraz wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w obliczeniach modelu przyjęto na podstawie nieopublikowanych danych Wnioskodawcy z badania CAPItello-291.

5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną modelu. Zakres przeprowadzonej oceny spójności Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez testowanie wyników przy użyciu wartości zerowych i skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizę poprawności formuł

obliczeniowych. Dodatkowym elementem walidacji była ocena spójności wyników uzyskiwanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez wykonanie systematycznego wyszukiwania analiz ekonomicznych, w wyniku którego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, oraz poprzez przeszukanie stron zagranicznych agencji HTA, w wyniku którego odnaleziono opracowanie CADTH 2024. W odnalezionym raporcie oceniono efektywność CAPI+FULV w zestawieniu z hormonoterapią w leczeniu chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Obliczony ICUR (221 165 $/QALY) znajdował się znacznie powyżej przyjętego progu opłacalności (50 000 $/QALY) i według szacunków analityków CADTH, aby terapia CAPI+FULV mogła zostać uznana za opłacalną, konieczne byłoby obniżenie ceny o co najmniej 85%.

W wyniku szybkiego przeszukania literatury, przeprowadzonego przez Wnioskodawcę w ramach walidacji zewnętrznej, nie zostały odnalezione badania dostarczające danych nt. długoterminowego przeżycia w zaawansowanym raku piersi HR+/HER2- z zaburzeniami szlaku AKT. Najdłuższy okres obserwacji dostępny był w badaniach FAKTION (ok. 5 lat) oraz SOLAR-1. W ramach walidacji zewnętrznej projekcje OS z modelu ekonomicznego zostały zestawione z odpowiadającymi im danymi z estymatorów Kaplana-Meiera z badań .

5.3.4 Obliczenia własne Agencji

W związku z niewykazaniem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami porównania pośredniego CAPI+FULV vs ALPE+FULV przedstawionego przez Wnioskodawcę w ramach AKL (patrz rozdział 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa), analitycy Agencji wykonali dodatkowo analizę minimalizacji kosztów zestawiającą koszty stosowania technologii wnioskowanej w wariancie z RSS oraz alpelisybu z fulwestrantem dla jednego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym. W obliczeniach wykorzystano realną cenę komparatora, pozostałe dane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej Wnioskodawcy. Koszt fulwestrantu pominięto w analizie jako nieróżnicujący. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Obliczenia własne – wyniki analizy minimalizacji kosztów CAPI+FULV (wariant z RSS) vs ALPE+FULV*

Kategorie wyników	Truqap (z RSS) [PLN]	alpelisyb [PLN]
Koszt opakowania leku (na 1 cykl = na 28 dni)		[redacted]
Roczny koszt leczenia (1 rok = 365,25 dni)		[redacted]
Różnica rocznego kosztu leczenia		
Koszt diagnostyki molekularnej	4 478,56	1 194,16
Koszt całkowity		[redacted]
Różnica kosztu całkowitego		

* koszt fulwestrantu pominięto jako nieróżnicujący

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że w przypadku przyjęcia założenia o równorzędności terapeutycznej CAPI+FULV i ALPE+FULV, stosowanie technologii wnioskowanej jest o ok. rocznie (w wariancie z RSS).

5.4 Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Interwencję wnioskowaną porównano z alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem oraz względem fulwestrantu w monoterapii. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ, w dożywotnim (20 lat) horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów.

Zastosowanie CAPI+FULV w porównaniu z FULV wiązało się z . Stosowanie CAPI+FULV w zestawieniu z ALPE+FULV wiązało się z . Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla CAPI+FULV wynosi w wariancie z uwzględnieniem RSS w porównaniu

z FULV [redacted], a w porównaniu z ALPE+FULV – [redacted]. W wariancie bez uwzględnienia RSS koszt ten wynosi odpowiednio 405 165 PLN/QALY i 468 396 PLN/QALY.

Oszacowane przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto (CZN) leku Truqap, przy których 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 o refundacji, wynoszą: w stosunku do FULV – [redacted], zaś w stosunku do ALPE+FULV – [redacted] ceny progowe są jednakowe [redacted] Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji przyjęto jednakową cenę progową dla obydwu wysokości dawki leku (160 mg i 200 mg). Oszacowane wartości progowe są [redacted]. W związku z przedstawieniem w AKL randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości CAPI+FULV nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (FULV), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Najistotniejszym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej [redacted] CAPI+FULV vs ALPE+FULV, na podstawie których wykonano modelowanie efektywności kosztowej technologii wnioskowanej względem tego komparatora.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że w przypadku przyjęcia założenia o równorzędności terapeutycznej CAPI+FULV i ALPE+FULV, stosowanie technologii wnioskowanej jest [redacted] o ok. [redacted] rocznie (w wariancie z RSS).

Należy zwrócić uwagę, iż w kontekście zaktualizowanych wyników analizy przeżycia badania CAPItello-291 [analiza okresowa OS (DCO 15 kwietnia 2024 r., 59% pacjentów zmarło) wykazała HR wynoszący 0,88 (95% CI: 0,65, 1,19) w podgrupie ze zmianami w genach PIK3CA/AKT1/PTEN] podstawowe założenia przedłożonej CUA (w tym modelowane przeżycie całkowite) stają się nieaktualne, co w konsekwencji czyni oszacowane wartości ICUR nieaktualne i niedoszacowane.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1 Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C 50)".

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w analizie Wnioskodawcy przyjęto, że wyniki AWB w perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca) są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego i odstąpiono od ich przedstawienia.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2027 r., zakładając realistycznie przewidywaną datę wydania decyzji refundacyjnej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci (kobiety i mężczyźni) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, obrazuje stan aktualny w którym produkt leczniczy Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem nie jest refundowany, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktów leczniczych Truqap 64 tabl. a 160 mg oraz Truqap 64 tabl. i a 200 mg we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym brak jest refundacji leku Truqap we wnioskowanym wskazaniu i tym samym następuje przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy). W scenariuszu istniejącym w populacji docelowej, w 1., 2. lub 3. linii stosowane są następujące terapie opcjonalne:

- alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem, w populacji pacjentów po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy (w 1. lub 2. linii leczenia),

z potwierdzoną mutacją w genie PIK3CA, refundowany w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" (MZ 18/09/2024);

- inhibitory cyklinozależnych kinaz (CDK) 4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem (abemacyklib albo rybocyklib w 1. linii leczenia oraz abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib w 2. linii leczenia), refundowane w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" (MZ 18/09/2024);
- hormonoterapia (fulwestrant, letrozol, anastrozol, eksemestan – w przypadku chorych przed menopauzą z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną – lub tamoksyfen) bez skojarzenia z inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib). Przy czym uwzględniając sekwencyjność hormonoterapii i konieczność dołączenia kapiwasertybu do fulwestrantu, jako technologię opcjonalną reprezentatywną dla całej grupy leków wśród terapii hormonalnych przyjęto fulwestrant, refundowany w ramach katalogu chemioterapii (zał. C.27.a do MZ 18/09/2024).

W scenariuszu nowym wprowadzenie leku Truqap do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje zmiany w udziałach komparatorów w populacji docelowej. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Truqap spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych strategii leczenia wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu przez leczenie skojarzone CAPI + FULV.

Warianty analizy

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o alternatywne prognozy poziomu zastępowania technologii opcjonalnych przez kapiwasertyb. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach.

6.1.2 Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji wskazanej we wniosku

Oszacowanie liczebności populacji w wariancie podstawowym przeprowadzono w oparciu o najważniejsze z wymienionych kryteriów kwalifikacji do programu, tj.

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
  - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
  - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ≥1%;
- 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));
- pierwsza, druga lub trzecia linia leczenia choroby zaawansowanej;
- udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*.

Według danych odnalezionych w rejestrze *PRAEGNANT* (*Hartkopf 2024*), obejmującym chorych na zaawansowanego raka piersi w Niemczech, około 98% pacjentów otrzymujących leczenie 1. lub 2. lub 3. linii wykazuje stopień sprawności ogólnej 0-2 w skali ECOG. Uznano zatem, że stopień sprawności nie będzie miał istotnego wpływu na oszacowanie, więc kryterium to zostało pominięte. W kalkulacjach liczebności populacji docelowej pominięto pozostałe z wymienionych kryteriów kwalifikacji, gdyż ich spodziewany wpływ na liczebność populacji jest w praktyce bardzo niewielki. Należy również zaznaczyć, że oszacowanie odsetków pacjentek spełniających poszczególne kryteria niezależnie od wpływu pozostałych kryteriów jest trudne bez dostępu do indywidualnych danych pacjentek z odpowiedniego rejestru chorych.

Zachorowalność na raka piersi w Polsce

Do oszacowania zapadalności na raka piersi wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dotyczące liczb unikalnych pacjentów, którzy zachorowali na raka piersi (kod ICD-10: C50) w danym roku (*KRN 2024*). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Prognoza rocznej zachorowalności na raka piersi u osób dorosłych w Polsce

Prognoza	2024	2025	2026 (rok 1 analizy)	2027 (rok 2 analizy)
Liczba nowych zachorowań na raka piersi (15+lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie powyżej oszacowanych wartości, uwzględniając stopień zaawansowania w momencie diagnozy, częstość występowania podtypów HR+/HER2-, linie leczenia, obecności zmian w genach PIK3CA/AKT1/PTEN określono ostatecznie liczebność populacji docelowej.

Scenariusz istniejący

Tabela 42. Struktura rynku (udział i liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy)

Strategia leczenia	Wskazania wspólne z ALPE + FULV		Wskazania rozszerzone względem ALPE + FULV		Łączny zakres wskazań dla CAPI + FULV	
	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie						
CAPI + FULV	0%	0%	0%	0%	0%	0%
ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6 + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie						
CAPI + FULV	0	0	0	0	0	0
ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6 + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie ze stanem aktualnym, liczba leczonych wnioskowaną technologią wynosi 0 pacjentów.

Scenariusz nowy

Podstawowe prognozy udziałów kapiwasertybu i technologii opcjonalnych w scenariuszu nowym oparto na następujących założeniach:

- W subpopulacji wspólnej z refundowanymi wskazaniami dla alpelisybu w programie B.9.FM., CAPI + FULV będzie przejmować wyłącznie część udziałów ALPE + FULV.
- W populacji nieobjętej refundacją dla alpelisybu w programie B.9.FM. (zmiana tylko w genach *AKT1* lub *PTEN*, wcześniejsza hormonoterapia nieobejmująca IA, III linia leczenia, stan przed- lub okołomenopauzalny), CAPI + FULV będzie przejmować część udziałów hormonoterapii, przy czym w wariancie podstawowym założono, że technologią zastępowaną będzie monoterapia fulwestrantem.
- W wariancie podstawowym, poziom zastąpienia hormonoterapii przez CAPI + FULV przyjęto na poziomie penetracji rynku hormonoterapii przez alpelisyb w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Piqray w ramach programu B.9.FM. (start refundacji: listopad 2022 r.).

Tabela 43. Oszacowanie udziału rynkowego ALPE+ FULV w pierwszych dwóch latach refundacji leku Piqray w programie B.9.FM.

Rok kalendarzowy	Rok 1 refundacji	Rok 2 refundacji	Źródło
Liczba nowych pacjentów na ALPE	[redacted]	[redacted]	Rok 1 – Statystyki NFZ (dane historyczne), Rok 2 – prognoza na podstawie Statystyk NFZ
Liczebność populacji dla ALPE	[redacted]	[redacted]	Zgodnie z oszacowaniem populacji docelowej
Udział rynkowy ALPE	[redacted]	[redacted]	Iloraz powyższych

Prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających poszczególne strategie leczenia w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Truqap (scenariusz nowy) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 44. Struktura rynku (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)

Strategia leczenia	Wskazania wspólne z ALPE + FULV		Wskazania rozszerzone względem ALPE + FULV		Łączny zakres wskazań dla CAPI + FULV	
	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
Udział w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie						
CAPI + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6 + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie						
CAPI + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6 + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozowana w wariancie podstawowym liczba pacjentów inicjujących leczenie kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI + FULV) wynosi [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji produktu Truqap.

Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego):

Biorąc pod uwagę przewidywany zakres penetracji rynku przez Truqap, w wariantach: minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio o 25% niższy i 25% wyższy względem udziałów założonych wariancie podstawowym. Zestawienie założeń w wariantach skrajnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez CAPI + FULV (warianty skrajne: minimalny i maksymalny)

Technologia opcjonalna zastępowana przez CAPI + FULV	Populacja	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
		rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
ALPE + FULV	Wskazania wspólne z ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	Wskazania dodatkowe względem ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozowaną strukturę leczenia w scenariuszu nowym (pacjenci rozpoczynający terapię) w wariantach skrajnych przedstawia poniższa tabela. Założenia scenariusza istniejącego nie zmieniły się względem wariantu podstawowego.

Tabela 46. Struktura rynku (liczba pacjentów rozpoczynających leczenie) w scenariuszu nowym (warianty skrajne)

Strategia leczenia	Wskazania wspólne z ALPE + FULV		Wskazania rozszerzone względem ALPE + FULV		Łączny zakres wskazań dla CAPI + FULV	
	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
Wariant minimalny						
CAPI + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6 + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny						
CAPI + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ALPE + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CDK4/6 + FULV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie CAPI + FULV w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Truqap wynosi – odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym – [redacted] osób (rok 1) i [redacted] osób (rok 2).

6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wydatki Truqap 160 mg	0	0
Wydatki Truqap 200 mg	0	0
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy [PLN]		
Wydatki Truqap 160 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki Truqap 200 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki Truqap 160 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki Truqap 200 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wydatki Truqap 160 mg	0	0
Wydatki Truqap 200 mg	0	0
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy [PLN]		
Wydatki Truqap 160 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki Truqap 200 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki Truqap 160 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki Truqap 200 mg	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	21 519 930	50 421 466

Według oszacowań Wnioskodawcy w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Truqap w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji [redacted] 21,5 [redacted] PLN (rok 1) oraz [redacted] 50,4 [redacted] PLN (rok 2) odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Truqap (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [redacted] w I roku oraz [redacted] PLN w II roku odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty całkowite inkrementalne [PLN]		
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]
Koszty refundacji leku (łącznie) [PLN]		
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 51. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Lek stosuje się przez czas krótszy niż jeden rok.
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	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków określone na podstawie założeń Wnioskodawcy przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych pozostają niepewne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należy mieć na uwadze komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wskazał, iż takie podejście jest spójne z praktyką refundacyjną w Polsce, w ramach której substancje czynne refundowane w programach lekowych zwyczajowo umieszczane są w odrębnych grupach.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Należy mieć jednak na uwadze brak wykazania przewagi w ramach AKL nad finansowanym w ramach programu leczeniem ALPE+FULV.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1 Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Jednak należy mieć na uwadze, iż w ramach BIA nie uwzględniono populacji pacjentów, u których CAPI+FULV będzie stosowany w pierwszej linii leczenia, gdy wcześniej stosowana była terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6. W Polsce terapia pooperacyjna (adjuwantowa) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie jest finansowana od 1 kwietnia 2025 r. w ramach programu lekowego B.9.FM. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6, tym samym objęcie finasowaniem inh. CDK4/6 w ramach terapii uzupełniającej wpłynie na zmniejszenie zastosowania inh. CDK4/6 na etapie leczenia choroby przerzutowej.

Interwencję zdefiniowano w UPL zgodnie z ChPL Truqap. Produkty lecznicze, których udziały przejmuje produkt leczniczy Truqap przyjęte w AWB są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej oraz populacji stosującej wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Truqap (lata 2026-2027) oszacowano w oparciu o dane publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Do oszacowania zapadalności na raka piersi wykorzystano dane z KRN, dotyczące liczb unikalnych pacjentów, którzy zachorowali na raka piersi (kod ICD-10: C50) w danym roku (*KRN 2024*). Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi (kod ICD C.50) w danym roku (dane za lata 1999-2021). Wychodząc od liczby zachorowań z ostatniego dostępnego roku (21 246 przypadków w 2021 r.), roczny wzrost liczby zapadalności w kolejnych latach wyznaczono poprzez ekstrapolację liniową danych KRN za lata 1999-2019 (tj. z pominięciem danych za rok 2020 r., istotnie zaburzonych przez pandemię COVID).

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji ściśle określonej na podstawie przedłożonego wniosku, w tym danych od ekspertów klinicznych, dlatego w opinii analityków Agencji w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

Badania genetyczne na obecność mutacji PIK3CA/AKT1/PTEN

Obecnie trwa program szybkiego dostępu do leku Truqap, udostępnianego przez Wnioskodawcę (informacja z formularza Eksperta). W związku z tym poszerza się świadomość konieczności rozszerzenia zakresu badań genetycznych w populacji pacjentów chorujących na raka piersi, co może przyczynić się do zwiększenia kosztów związanych z diagnostyką w tej jednostce chorobowej. Nie ma pewności na temat dostępności metod diagnostycznych we wszystkich ośrodkach.

Eksperci wskazują, że u około połowy pacjentów u których można by rozważać kwalifikację do leczenia, występuje utrata hormonowrażliwości komórek nowotworowych skutkująca zmianami przebiegu klinicznego i koniecznością stosowania leczenia opartego o klasyczne cytostatyki.

Oba te czynniki powodują, że określenie liczebności populacji docelowej leczonej przy pomocy omawianej terapii jest obarczone znaczącą niepewnością.

W szacunkach BIA uwzględniono koszt diagnostyki molekularnej w populacji pacjentów, którzy zostają włączeni do programu i są leczeni CAPI+FULV. Nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z określeniem profilu

genetycznego w szerszej populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia CAPI+FULV (w tym kosztów poniesionych, które dały wynik uniemożliwiający kwalifikację pacjenta do leczenia).

Należy zwrócić uwagę na kwestię dostępności oraz dodatkowych kosztów diagnostyki genetycznej niezbędnej do rozpoczęcia stosowania omawianej terapii. Wnioskodawca wskazuje na zwiększony koszt diagnostyki trzech mutacji (BIA tabela 17.), jednocześnie w rozdziale 9. „Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych" zakłada, że decyzja o finansowaniu leku Truqap „nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady obecnego stosowania leczenia raka piersi (…)", co stoi w sprzeczności z powyższym.

Podobnie Eksperci wskazują na potencjalne problemy z techniczną dostępnością odpowiedniej diagnostyki w części ośrodków (nie określono ich precyzyjnie) oraz sugerują konieczność wykonywania jej na początku terapii (oznacza to szeroką populację), aby w razie konieczności zastosować lek bez konieczności oczekiwania na wynik badania.

Obie powyższe przesłanki wskazują na potencjalnie wysoki i bardzo prawdopodobny wzrost kosztów płatnika związany z upowszechnieniem rozszerzonej diagnostyki.

6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla produktu leczniczego Truqap Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości (AW) w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów testowanych w AW oraz wyniki inkrementalne AW (z uwzględnieniem RSS). W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego w analizie podstawowej.

Założenia wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 52. Założenia wariantów analizy wrażliwości

Scenariusz	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
AW 1: Cena leku Truqap wyższa o 5%	[redacted]	[redacted]	Założenie własne
AW 2: Cena leku Truqap niższa o 5%		[redacted]	Założenie własne
AW 3: RDI = 100%	CAPI: [redacted] ALPE: 92,2% FULV: 100%	CAPI: 100% ALPE: 100% FULV: 100%	Założenie leczenia zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania
AW 4: częstość zmian w *PIK3CA/AKT1/PTEN* - min	[redacted]	[redacted]	Zmienna tabelaryczna
AW 5: częstość zmian w *PIK3CA/AKT1/PTEN* - max		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
[redacted]		[redacted]	
[redacted]		[redacted]	
[redacted]		[redacted]	
AW 10: czas leczenia zgodnie z krzywą PFS	modelowany niezależnie od PFS	zgodny z krzywą PFS	Założenie leczenia do progresji choroby (bez zakończenia leczenia z innych przyczyn niż progresja)
AW 11: koszty podania FULV w PL - świadczenie ambul. z programu	554,01 zł	191,44 zł	Wydanie leku doustnego w programie lekowym (zał. 1k do *NFZ 9/2025/DGL*), *AOTMiT WT.543.5.2024*
AW 12: jednakowe koszty badania genetycznego dla CAPI i ALPE	1 194,16 zł (PCR)	4 478,56 zł (NGS)	Alternatywna metoda testowania *PIK3CA*

AW 13: udział inhibitorów CDK4/6 w sc. istn. - min.			Założenie własne
AW 14: udział inhibitorów CDK4/6 w sc. istn. - max.			
AW 15: udział populacji wspólnej z alpelisybem w populacji docelowej dla CAPI + FULV- min			Założenie własne
AW 16: udział populacji wspólnej z alpelisybem w populacji docelowej dla CAPI + FULV – max			Na poziomie udziału mutacji *PIK3CA* wśród zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*
			Założenie własne
AW 18: prognoza udziałów ALPE - min. ( )			Alternatywne trendy wzrostu udziałów na podstawie danych NFZ
AW 19: prognoza udziałów ALPE - max. ( )			

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. Największy wzrost wydatków występuje w scenariuszu, w którym przyjęto minimalny udział populacji wspólnej z alpelisybem (wydatki inkrementalne kolejno: PLN PLN).

Z kolei znaczący spadek wydatków inkrementalnych wystąpił przy założeniu maksymalnego udziału populacji wspólnej z alpelisybem (wydatki inkrementalne kolejno: PLN PLN).

6.3.3 Obliczenia własne Agencji

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

6.4 Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego - po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)".

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Truqap dotyczącym leczenia w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.

Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa jest zbliżona lub nieco węższa (określone linie leczenia) do opisanej w ChPL

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący pełne lata kalendarzowe 2026-2027. Uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające kapiwasertyb.

Szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na podstawie danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia, Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i danych literaturowych.

Według oszacowań Wnioskodawcy w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Truqap w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji 21,5 PLN (rok 1) oraz 50,4 PLN (rok 2) odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Truqap (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [redacted] w I roku oraz [redacted] PLN w II roku odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.03.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Truqap, capivasertib. Dodatkowo 21.04.2025 r. dokonano aktualizacji wyszukiwania.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację warunkowo pozytywną (CADTH 2024), negatywną rekomendację PBAC 2024, ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2024 r. oraz ocenę możliwości wczesnego dostępu (przedrejestracyjnego) do produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) we Francji (HAS 2024). Dodatkowo odnaleziono projekt rekomendacji angielskiego NICE.

Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz obniżenia ceny leku). Niemiecki IQWIG wskazał, iż dodatkowa korzyść z terapii kapiwasertybem nie została udowodniona w analizowanych populacjach. Natomiast francuski HAS odrzucił wniosek o udzielenie wczesnego dostępu do leku, wskazując, iż pomimo ukończenia randomizowanego badania fazy III, nie potwierdzono domniemanej istotnej korzyści dla pacjentów w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej.

PBAC nie rekomendował objęcia finansowaniem CAPI+FULV. Uznano, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej był wysoki przy proponowanej cenie i prawdopodobnie został niedoszacowany z powodu optymistycznych założeń w modelu, w szczególności uwzględnienia korzyści w zakresie ogólnego przeżycia dla CAPI i z powodu użycia FULV jako komparatora.

Odnaleziony projekt rekomendacji NICE[14], to projekt rekomendacji negatywnej dot. zastosowania CAPI+FULV w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (na wniosek firmy uwzględniono populację po zastosowaniu inhibitora CDK4/6 oraz inhibitora aromatazy). Rekomendację uzasadniono niepewnościami w dowodach klinicznych i modelu ekonomicznym, w związku z czym nie było możliwe określenie najbardziej prawdopodobnych szacunków efektywności kosztowej.

Na stronie NCPE odnaleziono informację, że zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z obecnym standardem leczenia (brak informacji o planowanej dacie publikacji rekomendacji)[15].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

[14] https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11513/documents/draft-guidance [dostęp: 22.04.2025 r.]
[15] https://www.ncpe.ie/capivasertib-truqap-hta-id-24015/ [dostęp: 17.03.2025 r.]

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024	CADTH zaleca, aby lek Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem był refundowany poprzez programy lekowe w leczeniu dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z 1 lub większą liczbą zmian w gemach PIK3CA, AKT1 lub PTEN po progresji podczas stosowania co najmniej jednego schematu leczenia hormonalnego w przypadku przerzutów lub po nawrocie w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adiuwantowej, jeśli spełnione są określone warunki. • Pacjenci kwalifikują się do leczenia: Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem powinien być stosowany wyłącznie u dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z 1 lub więcej zmianami w genach PIK3CA, AKT1 lub PTEN i będących w stosunkowo dobrym stanie sprawności. Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem nie powinien być stosowany u pacjentów, u których nastąpił postęp choroby podczas wcześniejszej terapii fulwestrantem; którzy otrzymali więcej niż 2 linie terapii hormonalnej lub otrzymali więcej niż 1 linię chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej. • Warunki refundacji: Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany i podawany przez pracowników służby zdrowia doświadczonych w leczeniu raka piersi w ośrodkach leczenia z odpowiednimi zasobami do radzenia sobie ze skutkami ubocznymi, a cena Truqap jest obniżona. Musi być możliwe testowanie pacjentów pod kątem zmian PIK3CA, AKT1 lub PTEN. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u>: Dowody z badania klinicznego wykazały, że leczenie produktem leczniczym Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem było lepsze niż leczenie placebo z fulwestrantem w opóźnianiu rozprzestrzeniania się raka i może skutkować dłuższym życiem pacjentów, dlatego terapia lekiem Truqap z fulwestrantem spełnia niektóre ważne potrzeby pacjentów. Chociaż terapia lekiem Truqap z fulwestrantem prawdopodobnie powoduje poważniejsze skutki uboczne niż placebo z fulwestrantem, skutki uboczne są uważane za możliwe do opanowania. Na podstawie oceny dowodów dotyczących ekonomii zdrowia, Truqap nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. Dlatego też wymagana jest obniżka ceny. Na podstawie ceny katalogowej szacuje się, że wpływ finasowania produktu leczniczego Truqap na budżet będzie wynosił około 81 milionów dolarów w ciągu najbliższych 3 lat. Liczba wykonywanych testów jest jednym z głównych czynników wpływających na wielkość analizy wpływu na budżet. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem wymagane jest wykonanie sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) w celu potwierdzenia statusu zmian PIK3CA, AKT1 lub PTEN. Obecnie nie jest to część rutynowej praktyki w wielu miejscach w Kanadzie. Wdrożenie testów na zmiany PIK3CA, AKT1 lub PTEN będzie miało znaczący wpływ na system opieki zdrowotnej.
IQWIG 2024	<u>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania</u>: • Wskazanie 1: Kobiety z rakiem piersi z mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN, ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, po nawrocie choroby w trakcie lub po (neo-)105amoksifen105 terapii endokrynologicznej, bez wcześniejszego leczenia w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Odpowiednia terapia porównawcza: Tamoksyfen (tylko dla kobiet przed menopauzą, które nie otrzymywały tamoksyfenu w ramach wcześniejszej [neo-]105amoksifen105 terapii endokrynologicznej; tylko dla kobiet po menopauzie, jeśli inhibitory aromatazy nie są odpowiednie) lub letrozol lub eksemestan (tylko dla kobiet z progresją po leczeniu antyestrogenowym) lub anastrozol lub fulwestrant lub rybocyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol) lub abemacyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol) lub palbocyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol) lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem. Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • Wskazanie 2: Mężczyźni z rakiem piersi z mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN, ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, po nawrocie choroby w trakcie lub po (neo-)105amoksifen105 terapii endokrynologicznej, bez wcześniejszego leczenia w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Odpowiednia terapia porównawcza: Tamoksyfen lub palbocyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • Wskazanie 3: Kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN, ER-dodatnim, HER2-ujemnym, z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu endokrynologicznym stosowanym w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Odpowiednia terapia porównawcza: Terapia według wskazań lekarza, z uwzględnieniem zmiany terapii endokrynologicznej na 105amoksifenjw; letrozol; eksemestan; anastrozol; fulwestrant; ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem (tylko dla kobiet bez objawowych przerzutów trzewnych po progresji po niesteroidowym inhibitorze aromatazy); rybocyklib w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol); abemacyklib w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol); palbocyklib w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol); rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem; abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem; palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • Wskazanie 4: Mężczyźni z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN, ER-dodatnim, HER2-ujemnym, z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu endokrynologicznym stosowanym w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Odpowiednia terapia porównawcza: Terapia według wskazań lekarskich, z uwzględnieniem zmiany terapii endokrynologicznej na 106amoksifen; inhibitory aromatazy w połączeniu z analogiem GnRH; fulwestrant; palbocyklib w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści: Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.
HAS 2024	Wniosek dotyczył wczesnego dostępu (przedrejestracyjnego) do produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) we wskazaniu: „w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z jedną lub większą liczbą zmian w genie PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji choroby w trakcie lub po leczeniu terapią hormonalną. - U kobiet w okresie przedmenopauzalnym i okołomenopauzalnym leczenie lekiem TRUQAP i fulwestrantem należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). - W przypadku mężczyzn należy rozważyć podanie agonisty LHRH zgodnie z obowiązującymi standardami praktyki klinicznej.”. Komisja przejrzystości uznała, iż: • Istnieją odpowiednie metody leczenia dla danego wskazania, o ile są dostępne inne alternatywy terapeutyczne i są zalecane na tym samym etapie strategii terapeutycznej, takie jak leczenie skojarzone ewerolimusem + eksemestanem, chemioterapia i trastuzumab derukstekan. Dane dotyczące skuteczności i tolerancji tych alternatywnych metod są zadowalające i nie wskazują na utratę szans pacjentów w zakresie stosowania leku Truqap (kapiwasertyb). • Wdrożenie leczenia może zostać odroczone, jeżeli istnieje możliwość zastosowania odpowiedniego leczenia. • Leku tego nie uważa się za innowacyjny, ponieważ populacja objęta badaniem była heterogeniczna (wcześniejsze leczenie inhibitorem aromatazy z inhibitorem CDK4/6 lub bez niego), a wybór leku porównawczego (fulwestrant w monoterapii) budził wątpliwości w świetle istniejących alternatyw. Wykazano statystyczną wyższość w przeżyciu bez progresji choroby w porównaniu z samym fulwestrantem, jednak zysk ten uznano za klinicznie niewielki (różnica bezwzględna w medianie przeżycia bez progresji choroby wynosząca 3–4 miesiące). Nie wykazano żadnej korzyści klinicznej w przeżyciu całkowitym w kontekście zaawansowanego raka (niedojrzałe dane). Dodanie Truqap (kapiwasertyb) do fulwestrantu wiązało się ze wzrostem toksyczności dla zdarzeń niepożądanych (AE) stopnia ≥3 (42,8% w porównaniu z 15,7%), ciężkich AE (16,1% w porównaniu z 8,0%), AE prowadzących do przerwania leczenia (13,0% w porównaniu z 2,3%) i zgonów związanych z AE (1% w porównaniu z 0,3%), a także AE o szczególnym znaczeniu, takich jak hiperglikemia (16,9% w porównaniu z 4,0%), biegunka (72,4% w porównaniu z 20,3%) i wysypka (38% w porównaniu z 7,1%), które należały do najczęściej występujących. Na podstawie oceny jakości życia (punkt końcowy oceny eksploracyjnej) nie można wyciągnąć żadnych formalnych wniosków. Ponadto nie uznano, że Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem może spowodować istotne zmiany w zakresie skuteczności (w tym jakości życia), tolerancji, wygody stosowania lub ścieżki opieki (wpływ organizacyjny). Dlatego Truqap (kapiwasertyb) nie zaspokaja częściowo już zaspokojonych potrzeb medycznych. Kolegium przyjmuje argumenty zawarte w stanowisku Komisji ds. przejrzystości we wszystkich punktach. Podkreśla, że plan rozwoju, pomimo ukończenia randomizowanego badania fazy III, nie jest odpowiedni, gdyż nie potwierdza domniemania istotnej korzyści dla pacjentów w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. W związku z powyższym wniosek o autoryzację wcześniejszego dostępu może zostać odrzucony.
PBAC 2024	PBAC nie rekomendował stosowania kapiwasertybu w leczeniu HR+, HER2- miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi z dowodami na mutacje szlaku kinazy białkowej serynowo-treoninowej (AKT), po nawrocie lub progresji w trakcie lub po terapii endokrynologicznej. PBAC zauważył, że jako zintegrowany wniosek, proponowany element do badania szlaku AKT zostanie rozpatrzony na spotkaniu MSAC w listopadzie 2024 r. PBAC zauważył, że kapiwasertyb (CAPI) zapewnia umiarkowane korzyści kliniczne w porównaniu z fulwestrantem (FULV) pod względem przeżycia bez progresji, ale nie wykazano poprawy całkowitego przeżycia. PBAC uznał, że korzyści kliniczne w praktyce prawdopodobnie zostaną jeszcze bardziej ograniczone, ponieważ dla wielu pacjentów FULV nie jest najwłaściwszym lekiem porównawczym i preferowane byłyby inne, skuteczniejsze metody leczenia. PBAC zauważył również gorsze bezpieczeństwo ze zwiększonym ryzykiem klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych stopnia 1-2, w tym hiperglikemii, wysypki i biegunki. PBAC uznał, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej był wysoki przy proponowanej cenie i prawdopodobnie został niedoszacowany z powodu optymistycznych założeń w modelu, w szczególności uwzględnienia korzyści w zakresie ogólnego przeżycia dla CAPI i z powodu użycia FULV jako komparatora. Głównym powodem takiej rekomendacji była ocena analizy ekonomiczna.

Skróty: **CADTH** - Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWIG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

Podsumowanie projektu rekomendacji NICE 2025:

Standardowe leczenie HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z 1 lub większą liczbą zmian genu PIK3CA, AKT1 lub PTEN, który nawrócił (powrócił) po lub uległ progresji (pogorszeniu) podczas leczenia endokrynologicznego, to:

- alpelisyb + fulwestrant (w przypadku raka ze zmianą PIK3CA), lub
- eksemestan + ewerolimus.

W ramach tej oceny firma poprosiła o rozważenie kapiwasertybu wyłącznie u osób, u których rak nawrócił lub postąpił po inhibitorze CDK4/6 plus inhibitorze aromatazy (rodzaj leczenia endokrynologicznego). Nie dotyczy to wszystkich osób, dla których jest on dopuszczony.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że kapiwasertyb + fulwestrant wydłuża czas, w którym pacjenci mają czas, zanim ich stan się pogorszy, w porównaniu z fulwestrantem.

Kapiwasertyb + fulwestrant nie był bezpośrednio porównywany w badaniu klinicznym z alpelisybem + fulwestrantem lub ewerolimusem + eksemestanem. Wyniki pośrednich porównań są niepewne z powodu:

- różnic w populacjach w badaniach klinicznych,
- istnieją problemy z metodami stosowanymi do porównywania tych terapii.

Istnieją również niepewności w modelu ekonomicznym, w tym założenia dotyczące tego, jak długo utrzymuje się efekt leczenia.

Ze względu na niepewności w dowodach klinicznych i modelu ekonomicznym nie jest możliwe określenie najbardziej prawdopodobnych szacunków efektywności kosztowej dla kapiwasertybu + fulwestrant. Dlatego kapiwasertyb + fulwestrant nie jest rekomendowany.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni

Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów uzgodnionego programu lekowego

Treść programu	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Świadczeniobiorcy				
2.2. Leczenie przerzutowego, HER2 -ujemnego raka piersi	Zapis „po menopauzie" uważam za zbędny, a nawet mylący. Menopauza jest warunkiem zastosowania fulwestrantu i nie ma znaczenia, czy jest to menopauza naturalna czy farmakologiczna, czyli wywołana analogami LHRH. W badaniu rejestracyjnym leczono także chore przed menopauzą stosując analogi. To jest standardowe postępowanie w przypadku stosowania fulwestrantu.	Bez uwag	Proponuję usunąć zapis „po menopauzie", podobnie jak teraz nie ma go w przypadku alpelisibu. Stosowanie fulwestrantu u chorych na raka piersi wymaga stanu pomenopazualnego, nie leczenie inhibitorem PIK3CA. Pozostawienie zapisu „po menopauzie" może być niejasne i powodować, że niektórzy lekarze będą kwalifikować do terapii tylko chore z naturalną menopauzą, a nie wywołaną przez analogi LHRH. Poza tym w badaniu rejestracyjnym kapiwaserybu brały udział również chore okołomenopauzalne, powinny mieć szansę terapii w programie lekowym.	Ujednolicenie zapisów i stanowiska wobec pacjentek przed-i około menopauzalnych - alpelisib i kapiwasertib dysponują taka samą dowodowością medyczna w tej grupie chorych 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy: 4) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego – po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitoremCDK4/6.
3. Kryteria wyłączenia z programu	Bez uwag	Bez uwag	Nie mam uwag	-
Maksymalne dawkowanie substancji leczniczych obecnych w programie i czas leczenia				
2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego	Bez uwag	Bez uwag	Nie mam uwag	-
2.2.2. Czas leczenia	Bez uwag	Bez uwag	Nie mam uwag	-
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu				
2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji	Bez uwag	Bez uwag	Wskazane usunięcie zapisu dotyczącego oceny stężenia hormonów - leczenie kapiwasertybem nie wymaga takiej oceny	-
2.2. Monitorowanie leczenia	Proponuję odstąpić od zapisu o oznaczaniu stężenia hormonów; stan hormonalny będzie ustalany przy włączeniu do PL, a u chorych, które nie	Bez uwag	Wskazane usunięcie zapisu dotyczącego oceny stężenia hormonów - leczenie kapiwasertybem nie wymaga takiej oceny	-

Treść programu	dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
	osiągnęły naturalnej menopauzy zostanie zastosowany analog LHRH			
3. Monitorowanie programu	Proponuję odstąpić od zapisu o oznaczaniu stężenia hormonów; stan hormonalny będzie ustalany przy włączeniu do PL, a u chorych, które nie osiągnęły naturalnej menopauzy zostanie zastosowany analog LHRH	Bez uwag	Wskazane usunięcie zapisu dotyczącego oceny stężenia hormonów - leczenie kapiwasertybem nie wymaga takiej oceny	-

Uwagi analityków Agencji

Zapisy programu umożliwią leczenie pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego (dla których brak jest dowodów klinicznych): do badania CAPItello-291 włączono tylko jednego pacjenta (do grupy PBO+FULV) w stanie sprawności 2, natomiast do ULP mogą być włączani pacjenci w stanie sprawności 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

W ChPL Truqap wskazano, iż bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu TRUQAP u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających przyjmowania insuliny i (lub) u pacjentów z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) nie było badane, ponieważ pacjenci ci zostali wykluczeni z udziału w badaniu klinicznym III fazy.

Jednym z kryteriów wykluczenia z badania CAPItello-291 było wcześniejsze stosowanie fulwestrantu. Zapisy UPL nie zawierają ograniczeń do leczenia CAPI+FULV dot. wcześniejszego stosowania fulwestrantu.

W przypadku populacji kobiet w stanie przed- lub okołomenopauzalnym i mężczyzn zapisy UPL są niejasne. W początkowych ogólnych zapisach definiujących świadczeniobiorców wskazano, że leczenie CAPI+FULV dotyczy leczenia „chorych po menopauzie". Natomiast w szczegółowych kryteriach włączenia wskazano na możliwość leczenia kobiet w stanie pomenopauzalnym, przed- lub okołomenopauzalnym oraz mężczyzn.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytania wraz z uzasadnieniem:

Czy populacja pacjentek powinna zostać zawężona do pacjentek wyłącznie po menopauzie (zgodnie z przedłożonym projektem programu do oceny), czy zapisy programu powinny uwzględniać leczenie chorych przed- i okołomenopauzalnych?

Eksperci kliniczni: Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ

Ekspert	Odpowiedź na pytanie
dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	Nie powinna być zawężona, bowiem w badaniu CAPItello-291 leczono kobiety bez względu na stan menopauzalny (ok.15% pacjentek przed- i okołomenopauzalnych) osiągając główny punkt końcowy w populacji ogólnej. Stan hormonalny będzie ustalany przy włączeniu do PL, a u chorych, które nie osiągnęły naturalnej menopauzy zostanie zastosowany analog LHRH.
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	W badaniu rejestracyjnym CAPItello-291 uczestniczyły kobiety przed , okolo i po menopauzalne, a również mężczyźni.
dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Zarządu Sekcji Raka Piersi PTOK	Zdecydowanie program lekowy powinien umożliwić leczenie kapiwasertybem również chorym przed- i około menopauzalnym, zgodnie z badaniem rejestracyjnym Capitello-291.

dr hab. n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	„Leczenie schematem kapiwasertib + fulvestrant powinno być dostępne dla chorych przed — i okołomenopauzalnych oraz po menopauzie. W badaniu CAPItelIo-291 osiągnięto pierwszorzędowy punktu końcowy w podgrupie pacjentek z mutacją szlaku AKT niezależnie od statusu menopauzalnego (HR=0.50; 95%CI: 0,38—0,65), a w analizie podgrup niska liczebność podgrupy pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym prowadzi do otrzymania szerokiego przedziału ufności i tym samym braku istotności statystycznej, mimo wyniku przemawiającego na korzyść stosowania kapiwasertybu również w podgrupie pacjentek w stanie przed- i okołomenopauzalnym z mutacją szlaku AKT (HR=0,83; 95%CI: 0,45-1,50). Pacjentki przed — i około menopauzalne często nie są wystarczająco reprezentowane w badaniach klinicznych, niemniej jednak rekomenduje się i taka jest praktyka kliniczna, stosowanie takiego samego postępowania jak w grupie pacjentek po menopauzie. Rejestracja leku specyficznie uwzględnia te pacjentki i zaleca kojarzenie z LHRH. Produkt leczniczy Truqap jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.”

ChPL Truqap

W ChPL odnośnie kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym wskazano, że produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W ramach podsumowania informacji dot. skuteczności klinicznej w dokumencie podano, iż do badania CAPItello-291 włączono 708 pacjentów w celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem u dorosłych kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym oraz u dorosłych mężczyzn z miejscowo zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi po wystąpieniu nawrotu lub progresji choroby w trakcie lub po leczeniu opartym na inhibitorze aromatazy (AI).

Wytyczne kliniczne

W dokumencie NCCN 2025 nie różnicowano zaleceń do stosowania CAPI+FULV wg stanu menopauzalnego. Podano, iż FDA zarejestrowała lek do stosowania u dorosłych pacjentów [„In adult patients with PIK3CA or AKT1 activating mutations(…)”]. Również w wytycznych ESMO 2025 nie precyzowano zaleceń odnośnie stanu menopauzalnego. Podano, iż CAP+FULV jest zalecany do stosowania u pacjentów z mutacjami PIK3CA/AKT1/PTEN [„(…) a treatment option for patients with tumours harbouring one or more PIK3CA/AKT1/PTEN-alterations (…)”].

Komentarz analityków Agencji

Na podstawie powyższych dokumentów oraz opinii ekspertów nie można wskazać, że zaleca się, aby populacja pacjentek był zawężona do pacjentek wyłącznie po menopauzie. Eksperci kliniczni opowiedzieli się za uwzględnieniem leczenia chorych przed- i okołomenopauzalnych, co jest zgodne z ChPL Truqap i wytycznymi klinicznymi NCCN 2025 i ESMO 2025.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (prezentacja Truqap, kapiwasertyb, tabletki powlekane, 200 mg, 64 szt., GTIN: 05000456083126) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/ [dostęp: 16.04.2025 r.].
Źródło: Wniosek refundacyjny Truqap

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (prezentacja Truqap, kapiwasertyb, tabletki powlekane, 160 mg, 64 szt., GTIN: 05000456083119) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Dania	Nie dotyczy		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie dotyczy		
Francja	Nie dotyczy		
Grecja	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie dotyczy		
Holandia	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie dotyczy		
Norwegia	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie dotyczy		
Węgry	Nie dotyczy		
Włochy	Nie dotyczy		

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/ [dostęp: 16.04.2025 r.].
Źródło: Wniosek refundacyjny Truqap

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.02.2025 r., znak PLR.4500.4029.2024.14.MKO, PLR.4500.4030.2024.15.MKO (data wpłynięcia do AOTMiT 19.02.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 200 mg, 64 szt., GTIN: 05000456083126;
- Truqap (kapiwasertyb), tabletki powlekane, 160 mg, 64 szt. GTIN: 05000456083119;

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

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

W 2021 r. zarejestrowano w Polsce 21 246 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 31,8/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 469 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 7,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (w Polsce ~150 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi w Polsce powoli się zwiększa, a umieralność utrzymuje się na stałym poziomie.

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie; zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka; wciągnięcie skóry lub brodawki; zmiany skórne na brodawce lub wokół niej; wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty); zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy"); poszerzenie żył skóry piersi; owrzodzenie skóry piersi; powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

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

Podejrzenie nowotworu wysuwa się na podstawie stwierdzenia guza w piersi lub zmiany skórnej – wykrytej często przez samą chorą – lub nieprawidłowej zmiany w mammografii (MMG) wykonanej w ramach badań przesiewowych bądź ultrasonografii (USG) piersi wykonanej z innych wskazań. Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej (w tym próżniowej [tzw. mammotomicznej]); biopsję aspiracyjną cienkoigłową i ocenę cytologiczną stosuje się obecnie wyłącznie do weryfikacji podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych.

Inne badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu.

Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny uwzględniono alpelisyb z fulwestrantem i fulwestrant, jako komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib).

Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce. Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.

W ramach przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz jako komparator dodatkowy należałoby uwzględnić finansowane w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" leczenie inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem, co zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego stanowi opcję terapeutyczną dla drugiej linii leczenia

w zaawansowanym raku piersi. Przy czym należy mieć na uwadze, iż prawdopodobnie u niewielkiego odsetka pacjentów inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem są stosowane w drugiej linii leczenia, biorąc pod uwagę ugruntowaną pozycję inhibitorów CDK4/6 w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wymieniają jako technologię alternatywną również chemioterapię, zaznaczając przy tym, iż jest to terapia stosowana u pacjentek o nieco innym profilu klinicznym niż populacja wnioskowana (duża dynamika choroby, zanikająca wrażliwość na hormonoterapię).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, w ramach programu lekowego.

W ramach AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla CAPI+FULV vs PBO+FULV (badania CAPItello-291 i FAKTION), z uwzględnieniem, o ile to możliwe, wyników dla podgrupy z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV (uwzględniono wyniki badania CAPItello-291 i FAKTION, o ile było to możliwe oraz wyniki badania SOLAR-1).

Skuteczność

<u>CAPI+FULV vs PBO+FULV w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN</u>

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu CAPItello-291 nie wykazano znamiennie dłuższego czasu przeżycia w grupie CAPI+FULV [18-mies. OS (95% CI) = 73,2% (64,8; 80,0)] w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV [18-mies. OS (95% CI) = 62,9% (53,1; 71,2), HR = 0,69 (0,45; 1,05)].

W badaniu FAKTION, w ramach analizy pierwotnej nie wykazano przewagi CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie OS [HR = 0,53 (0,21; 1,33), p=0,17]. Natomiast w ramach wyników dla uaktualnionych analiz, uwzględniających dłuższy okres obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice, [HR = 0,50 (0,27; 0,92), p=0,025].

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu CAPItello-291 wykazano znamiennie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie CAPI+FULV [mediana PFS równa 7,3 mies. (5,5; 9,0)] w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV [mediana PFS równa 3,1 mies (2,0; 3,7); HR = 0,50 (0,38; 0,65), p<0,0013].

W badaniu FAKTION, w ramach analizy pierwotnej nie wykazano przewagi CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie PFS [HR = 0,59 (0,34; 1,03), p=0,064]. Natomiast w ramach wyników dla uaktualnionych analiz, uwzględniających dłuższy okres obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice, [HR = 0,47 (0,26; 0,84), p=0,011].

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)

W badaniu CAPItello-291 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,12 (95% CI: -0,97; 7,21) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie oceny na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Odnotowano jednak znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej) w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV, HR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98) u pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN).

W badaniu FAKTION nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,10 (0,21; 5,98) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie oceny na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT. Odnotowano także znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej) w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy

przyjmującej PBO+FULV, HR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92) u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT.

Dla domeny funkcjonowania (ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-30) odnotowano różnice w zakresie pełnienia ról społecznych i funkcjonowania poznawczego w zakresie parametru TTD na korzyść grupy przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV.

Dla domeny objawów (ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-30) odnotowano różnice w zakresie występowania: zmniejszenia apetytu (na niekorzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD); zaparć (na korzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD i TTD) oraz biegunki (na niekorzyść CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV w zakresie parametru MD i TTD).

Odnośnie oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-BR23, należy wskazać, iż nie zaobserwowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami.

W badaniu CAPItello-291 odnotowano istotne statystycznie różnice w liczbie pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia dla 1., 2. i 3. cyklu na niekorzyść pacjentów przyjmujących CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV u pacjentów ze zmianą i bez zmiany na ścieżce sygnałowej AKT. Dla pozostałych punktów nie odnotowano różnic.

Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono wg kryteriów RECIST 1.1 w ocenie badania. W badaniu CAPItello-291 oraz FAKTION odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej CAPI+FULV w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+FULV. Wynik metaanalizy, OR = 4,33 (2,24; 8,38), p<0,0001 (model fixed, p=0,4832).

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu CAPItello-291 odnotowano znamiennie dłuższy czas do drugiej progresji choroby (PFS2) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,52 (0,38; 0,71), p<0,001; a także dłuższy czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,56 (0,42; 0,74).

CAPI+FULV vs ALPE+FULV – porównanie pośrednie

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego Wnioskodawcy różnice pomiędzy CAPI+FULV i ALPE+FULV

Bezpieczeństwo

CAPI+FULV vs PBO+FULV w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN – badanie CAPItello-291

W ramach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV [RR = 1,16 (1,07; 1,25), p = 0,0002].

Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania punktów końcowych: biegunka (grupa zdarzeń), wysypka (grupa zdarzeń), wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia (grupa zdarzeń), hiperglikemia i świąd w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV.

W ramach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV [RR = 2,70 (1,73; 4,22), p < 0,0001].

Odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia, w badaniu CAPItello-291 odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania punktów końcowych: biegunka (grupa zdarzeń), wysypka (grupa zdarzeń) i wysypka plamisto-grudkowa w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej PBO+FULV.

CAPI+FULV vs ALPE+FULV wyniki dla populacji ITT – porównanie pośrednie

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W aktualizacji ChPL Truqap z 28.02.2025 r.[16] wskazano, iż: :Określona a priori analiza okresowa OS (DCO 15 kwietnia 2024 r., 59% pacjentów zmarło) wykazała HR wynoszący 0,88 (95% CI: 0,65, 1,19) w podgrupie ze zmianami w genach PIK3CA/AKT1/PTEN.

Główne ograniczenia

- W przypadku dodatkowych komparatorów [hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib] należy wskazać, iż w strategii wyszukiwania Wnioskodawcy nie uwzględniono haseł dla ww. komparatorów (dla porównania pośredniego). Tym samym należy wskazać, iż przeprowadzony przegląd systematyczny nie dostarcza informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa CAPI +FULV w porównaniu z dodatkowymi komparatorami.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CAPI+FULV vs ALPE+FULV, co skutkowało koniecznością wykonania porównania pośredniego. Główne badanie prezentujące wyniki dla CAPI+FULV vs PBO+FULV (CAPItello-291) oraz porównanie ALPE+FULV vs PBO+FULV cechuje heterogeniczność. Badanie SOLAR-1 zostało przeprowadzone przed wejściem do praktyki klinicznej inh. CDK4/6, co jest głównym powodem różnic w charakterystyce populacji włączonych do ww. prób.
- Do badania CAPItello-291 nie włączono pacjentów do grupy CAPI+FULV oraz włączono dwóch pacjentów (1,5%) do grupy PBO+FULV w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN, którzy otrzymywali inh. CDK4/6 w ramach leczenia neo- lub adjuwantowego raka piersi. W Polsce terapia pooperacyjna (adjuwantowa) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie jest finansowana od 1 kwietnia 2025 r. w ramach programu lekowego B.9.FM. Tym samym istnieje ograniczona ilość dowodów najwyższej jakości dot. zastosowania CAPI+FULV w pierwszej linii leczenia, gdy wcześniej stosowana była terapia uzupełniająca inhibitorem CDK4/6.
- W badaniu CAPItello-291 nie dokonano stratyfikacji randomizacji względem statusu mutacji genów PIK3CA/AKT/PTEN, co może wpływać na nierównomierny rozkład cech między badanymi grupami. W grupie CAPI+FULV względem grupy PBO+FULV.
- Badanie FAKTION było relatywnie małym badaniem, przeprowadzonym w jednym państwie (UK). Wyniki dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS określono na podstawie analizy post hoc. Wyniki dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, stanowią wyniki analizy eksploracyjnej bez uwzględnienia kontroli wielokrotnego testowania.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej CAPI+FULV. Powyższe wynika z niedawnej rejestracji leku.

W świetle najnowszych wyników analizy przeżycia z badania CAPItello-291 należy wskazać, iż nie można jednoznacznie stwierdzić, iż CAPI+FULV wpływa na przeżycie pacjentów względem PBO+FULV. Wyniki analizy klinicznej w tym zakresie są nieaktualne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN,

[16] https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/truqap-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf [dostęp: 22.04.2025 r.]

po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Interwencję wnioskowaną porównano z alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem oraz względem fulwestrantu w monoterapii. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ, w dożywotnim (20 lat) horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów.

Zastosowanie CAPI+FULV w porównaniu z FULV wiązało się z . Stosowanie CAPI+FULV w zestawieniu z ALPE+FULV wiązało się z . Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla CAPI+FULV wynosi w wariancie z uwzględnieniem RSS w porównaniu z FULV , a w porównaniu z ALPE+FULV – . W wariancie bez uwzględnienia RSS koszt ten wynosi odpowiednio 405 165 PLN/QALY i 468 396 PLN/QALY.

Oszacowane przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto (CZN) leku Truqap, przy których 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 o refundacji, wynoszą: w stosunku do FULV – , zaś w stosunku do ALPE+FULV – ceny progowe są jednakowe Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji przyjęto jednakową cenę progową dla obydwu wysokości dawki leku (160 mg i 200 mg). Oszacowane wartości progowe są . W związku z przedstawieniem w AKL randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości CAPI+FULV nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (FULV), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Najistotniejszym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej CAPI+FULV vs ALPE+FULV, na podstawie których wykonano modelowanie efektywności kosztowej technologii wnioskowanej względem tego komparatora.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że w przypadku przyjęcia założenia o równorzędności terapeutycznej CAPI+FULV i ALPE+FULV, stosowanie technologii wnioskowanej jest o ok. rocznie (w wariancie z RSS).

Należy zwrócić uwagę, iż w kontekście zaktualizowanych wyników analizy przeżycia badania CAPItello-291 [analiza okresowa OS (DCO 15 kwietnia 2024 r., 59% pacjentów zmarło) wykazała HR wynoszący 0,88 (95% CI: 0,65, 1,19) w podgrupie ze zmianami w genach PIK3CA/AKT1/PTEN] podstawowe założenia przedłożonej CUA (w tym modelowane przeżycie całkowite) stają się nieaktualne, co w konsekwencji czyni oszacowane wartości ICUR nieaktualne i niedoszacowane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Truqap w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego - po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6, w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)".

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Truqap dotyczącym leczenia w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy Truqap z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego.

Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa jest zbliżona lub nieco węższa (określone linie leczenia) do opisanej w ChPL

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący pełne lata kalendarzowe 2026-2027. Uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające kapiwasertyb.

Szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na podstawie danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia, Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i danych literaturowych.

Według oszacowań Wnioskodawcy w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Truqap w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji 21,5 PLN (rok 1) oraz 50,4 PLN (rok 2) odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Truqap (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą w I roku oraz PLN w II roku odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu umożliwią leczenie pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego (dla których brak jest dowodów klinicznych): do badania CAPItello-291 włączono tylko jednego pacjenta (do grupy PBO+FULV) w stanie sprawności 2, natomiast do ULP mogą być włączani pacjenci w stanie sprawności 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.

W ChPL Truqap wskazano, iż bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu TRUQAP u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających przyjmowania insuliny i (lub) u pacjentów z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) nie było badane, ponieważ pacjenci ci zostali wykluczeni z udziału w badaniu klinicznym III fazy.

Jednym z kryteriów wykluczenia z badania CAPItello-291 było wcześniejsze stosowanie fulwestrantu. Zapisy UPL nie zawierają ograniczeń do leczenia CAPI+FULV dot. wcześniejszego stosowania fulwestrantu.

W przypadku populacji kobiet w stanie przed- lub okołomenopauzalnym i mężczyzn zapisy UPL są niejasne. W początkowych ogólnych zapisach definiujących świadczeniobiorców wskazano, że leczenie CAPI+FULV dotyczy leczenia „chorych po menopauzie". Natomiast w szczegółowych kryteriach włączenia wskazano na możliwość leczenia kobiet w stanie pomenopauzalnym, przed- lub okołomenopauzalnym oraz mężczyzn.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytania wraz z uzasadnieniem:

Czy populacja pacjentek powinna zostać zawężona do pacjentek wyłącznie po menopauzie (zgodnie z przedłożonym projektem programu do oceny), czy zapisy programu powinny uwzględniać leczenie chorych przed- i okołomenopauzalnych?

Na podstawie odnalezionych dokumentów oraz opinii ekspertów nie można wskazać, że zaleca się, aby populacja pacjentek był zawężona do pacjentek wyłącznie po menopauzie. Eksperci kliniczni opowiedzieli się za uwzględnieniem leczenia chorych przed- i okołomenopauzalnych, co jest zgodne z ChPL Truqap i wytycznymi klinicznymi NCCN 2025 i ESMO 2025.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację warunkowo pozytywną (CADTH 2024), negatywną rekomendację PBAC 2024, ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2024 r. oraz ocenę możliwości wczesnego dostępu (przedrejestracyjnego) do produktu leczniczego Truqap (kapiwasertyb) we Francji (HAS 2024). Dodatkowo odnaleziono projekt rekomendacji angielskiego NICE.

Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz obniżenia ceny leku). Niemiecki IQWIG wskazał, iż dodatkowa korzyść z terapii kapiwasertybem nie została udowodniona w analizowanych populacjach. Natomiast francuski HAS odrzucił wniosek o udzielenie wczesnego dostępu do leku, wskazując, iż pomimo ukończenia randomizowanego badania fazy III, nie potwierdzono domniemanej istotnej korzyści dla pacjentów w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej.

PBAC nie rekomendował objęcia finansowaniem CAPI+FULV. Uznano, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej był wysoki przy proponowanej cenie i prawdopodobnie został niedoszacowany z powodu optymistycznych założeń w modelu, w szczególności uwzględnienia korzyści w zakresie ogólnego przeżycia dla CAPI i z powodu użycia FULV jako komparatora.

Odnaleziony projekt rekomendacji NICE[17], to projekt rekomendacji negatywnej dot. zastosowania CAPI+FULV w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (na wniosek firmy uwzględniono populację po zastosowaniu inhibitora CDK4/6 oraz inhibitora aromatazy). Rekomendację uzasadniono niepewnościami w dowodach klinicznych i modelu ekonomicznym, w związku z czym nie było możliwe określenie najbardziej prawdopodobnych szacunków efektywności kosztowej.

Na stronie NCPE odnaleziono informację, że zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z obecnym standardem leczenia (brak informacji o planowanej dacie publikacji rekomendacji)[18].

[17] https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11513/documents/draft-guidance [dostęp: 22.04.2025 r.]
[18] https://www.ncpe.ie/capivasertib-truqap-hta-id-24015/ [dostęp: 17.03.2025 r.]

11. 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 ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
W opinii Agencji, dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Dodatkowo Agencja wskazuje na zasadność uwzględnienia w modelu, przynajmniej w ramach analizy wrażliwości, szerszego zakresu danych dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności parametrów, dla których uzyskano istotne statycznie wyniki, bez względu na stopień nasilenia. Zwłaszcza zdarzeń niepożądanych występujących z dużą częstotliwością, dla których odnotowano niskie wartości parametru NNH w badaniu CAPItello-291. uzasadnienie (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia).	NIE	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdz. 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

12. Źródła

Badania pierwotne	
Badanie CAPItello-291	Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Tokunaga E, You-sef S, Zhukova L, de Bruin EC, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2023; 388(22):2058-2070. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Toi M, Jhaveri K, Krivo-rotko P, Loibl S, Murillo SM, Okera M, Nowecki Z, Park YH, Sohn JH, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, Fulford M, Andrews H, Wadsworth I, D'Cruz C, Turner NC. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Oncology. 2024;25(9):1231-1244. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Jhaveri KL, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Nowecki Z, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Iwata H, Yousef S, Zhukova L, Logan J, Twomey K, Khatun M, D'Cruz CM, Turner NC. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study. ESMO Open. 2024;9(9):103697. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, Hu X, Jhaveri K, Loibl S, Murillo SM, Okera M, Park YH, Toi M, Zhukova L, Fulford M, D'Cruz C, Wadsworth I, Turner N. 183MO Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open 2024; 9.
Badanie FAKTION	Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, Madden TA, Bale C, Bezecny P, Joffe J, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in meta-static, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020; 21(3):345-357. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale C, Bezecny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, de Bruin EC, Schiavon G, Foxley A, Jones RH. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast can-cer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022; 23(7):851-864.
Badanie SOLAR-1	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. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380(20):1929-1940. 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. Alpelisib plus fulvestrant 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; 32(2):208-217. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, Levy C, Forget F, Delgado Mingorance JI, Safra T, Masuda N, Park YH, Juric D, Conte P, Campone M, Loibl S, Iwata H, Zhou X, Park J, Ridolfi A, Lorenzo I, André F. Patient-Reported Outcomes in Patients With PIK3CA-Mutated Hormone Recep-tor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1. J Clin Oncol 2021; 39(18):2005-2015. 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, Wilke C, Mills D, Lteif A, Miller M, Gaudenzi F, Loibl S. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Ann Oncol 2020; 31(8):1001-1010.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2024	Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels for the Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panel. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2024 Apr 20;42(12):1450-1453. doi: 10.1200/JCO.24.00248. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38478799. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38478799/ [dostęp: 18.04.2025 r.]
CADTH 2024	Canada's Drug Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Capivasertib (Truqap). Canadian Journal of Health Technologies. September 2024 Volume 4 Issue 9. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0341_Truqap-Final_Rec.pdf [dostęp: 14.03.2025 r.]
ESMO 2025	Gennari A, André F, Barrios CH, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/ [dostęp: 18.04.2025 r.] ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025 https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline [dostęp: 23.04.2025 r.]

HAS 2024	Haute Autorité de Santé. Décision n°2024.0147/DC/SEM du 30 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité TRUQAP (capivasertib). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/truqap_decision_et_avisct_ap345_2024-06-18_11-51-49_456.pdf [dostęp: 17.03.2025 r.]
IQWiG 2024	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Capivasertib (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A24-105. Stand: 23.12.2024. https://www.iqwig.de/download/a24-105_capivasertib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 17.03.2025 r.]
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4.2025. [dostęp: 18.04.2025 r.]
PBAC 2024	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/capivasertib-psd-nov-2024.pdf [dostęp: 22.04.2025 r.]
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf [dostęp: 18.04.2025 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Truqap	Charakterystyka Produktu Leczniczego Truqap. Data ostatniej aktualizacji: 07.03.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/truqap-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 16.04.2025 r.]
EPAR Truqap 2024	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Truqap. International non-proprietary name: Capivasertib. Procedure No. EMEA/H/C/006017/0000. 25 April 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf [Dostęp: 16.04.2025 r.]
EPAR Piqray 2020	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Piqray. International non-proprietary name: alpelisib. Procedure No. EMEA/H/C/004804/0000. 28 May 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf [Dostęp: 16.04.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

13. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.0. Kraków 2024. Ostatnia aktualizacja dnia 24 października 2024 r.

Zał. 2. Analiza Kliniczna. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.0. Kraków 2024. Ostatnia aktualizacja dnia 24 października 2024 r.

Zał. 3. Analiza Ekonomiczna. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.1. Kraków 2025. Ostatnia aktualizacja dnia 21 marca 2025 r.

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Wersja 1.1. Kraków 2025. Ostatnia aktualizacja dnia 21 marca 2025 r.

Zał. 5. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa OT.423.1.11.2025.9.MR z dnia 7 marca 2025 r.