

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 października 2024 r.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/
AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	28
1 Cel opracowania.....	29
2 Metodyka	29
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	29
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	30
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	32
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	33
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	34
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	34
2.2 Ocena bezpieczeństwa	34
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	35
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	35
2.5 Analiza statystyczna	35
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	37
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	52
5 Kapiwasertyb + fulwestrant vs fulwestrant + PBO – badania z randomizacją	55
5.1 Opis metodyki włączonych badań	55
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	66
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	66
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	76
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	82
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	87
5.3.1 Zużycie leku	92
5.4 Skuteczność kliniczna.....	95
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	98
5.4.1.1 PFS, ocena badacza.....	98

5.4.1.1.1	Analiza w podgrupach	108
5.4.1.2	PFS, ocena BIRC	112
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	112
5.4.3	Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)	121
5.4.4	Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC)	122
5.4.5	Odpowiedź na leczenie	123
5.4.5.1	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	135
5.4.5.2	Odpowiedź na leczenie, ocena BIRC	136
5.4.6	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs).....	137
5.5	Bezpieczeństwo	148
5.5.1	Populacja ITT	148
5.5.1.1	Ogólne kategorie AEs.....	148
5.5.1.2	Poszczególne SAEs	151
5.5.1.3	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia.....	167
5.5.1.4	Poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia	185
5.5.2	Populacja z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN.....	198
5.5.2.1	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia.....	198
5.5.2.1	Poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia	200
6	Badanie I fazy <i>FTIH</i>	203
6.1	Opis metodyki włączonych badań	203
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	206
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	206
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	208
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	211
6.4	Skuteczność kliniczna.....	212
6.5	Bezpieczeństwo	215
7	Kapiwasertyb + fulwestrant vs alpelisyb + fulwestrant – porównanie pośrednie	218
7.1	Zakres analiz porównania pośredniego	218
7.2	Metodyka porównania pośredniego.....	220
7.3	Ocena heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	221
7.3.1	Ocena różnic w metodyce analizowanych badań.....	221
7.3.2	Ocena różnic w populacji uwzględnianych w analizowanych badaniach	223

7.3.2.1	Kryteria włączenia pacjentów do analizowanych badań.....	223
7.3.2.2	Charakterystyki wyjściowe pacjentów	225
7.3.3	Ocena interwencji stosowanych w analizowanych badaniach	237
7.4	Skuteczność kliniczna.....	239
7.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	239
7.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	241
7.4.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	242
7.4.4	Czas do istotnego pogorszenia jakości życia.....	243
7.5	Bezpieczeństwo	246
7.5.1	Jakiegokolwiek AEs.....	246
7.5.2	Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia.....	247
7.5.3	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	249
7.5.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	251
7.5.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	252
7.5.6	AEs najczęściej obserwowane w analizowanych badaniach bez względu na stopień nasilenia	254
7.5.7	AEs najczęściej obserwowane w analizowanych badaniach w stopniu nasilenia 3-4.....	262
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	268
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	272
10	Badania w toku	275
11	Wyniki	277
12	Dyskusja	296
13	Ograniczenia	304
14	Wnioski końcowe	311
15	Załączniki.....	312
15.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	312
15.1.1	Badanie CAPItello-291	312
15.1.2	Badanie FAKTION	314
15.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	317
15.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	317
15.2.2	Skala Jadad	322
15.2.3	Skala NICE	322

15.2.4	Skala NOS	323
15.2.5	Skala AMSTAR 2	325
15.2.6	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	332
15.2.7	Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23	333
15.3	Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2	334
15.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	336
15.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	338
15.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	338
15.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	338
15.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	339
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	341
15.9.1	CAPitello-291	341
15.9.2	FAKTION	356
15.9.3	SOLAR-1	370
15.9.4	FTIH	380
	Wkład autorów w opracowanie raportu	388
	Spis Tabel	389
	Spis Wykresów	394
	Piśmiennictwo	400

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AI	Inhibitor aromatazy (z ang. <i>Aromatase Inhibitor</i>)
ALPE	Alpelisyb
ANC	Całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BC	Rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i>)
bd.	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (z ang. <i>Twice A Day</i> , łac. <i>Bis In Die</i>)
CAPI	Kapiwasertyb
CBR	Korzyść kliniczna (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Disease</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTH	Chemioterapia
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-off</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECHO	Echokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Oestrogen Receptor</i>)
ER+	Dodatni receptor estrogenowy (z ang. <i>Oestrogen Receptor Positive</i>)
FAS	Populacja obejmująca całą analizę (z ang. <i>Full Analysis Set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFPE	Próbka utrwalona w formalinie i zatopionej w parafinie (z. ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i>)
FGP	Stężenie glukozy na czczo (z ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow-up</i>)
FULV	Fulwestrant

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

GCSF	Czynnik stymulujący wzrost granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropiny, gonadoliberyna, luliberyna (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>), hormon uwalniający hormon luteinizujący, LHRH (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (z ang. <i>Glycosylated Hemoglobin</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Receptor 2 Negavite</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HR+	Dodatni receptor hormonalny (z ang. <i>Hormone Receptor Positive</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICF	Świadoma, pisemna zgoda (z ang. <i>informed consent form</i>)
IDMC	Niezależny Komitet Monitorowania Danych (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IHS	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
IMP	Lek będący w fazie badań klinicznych (z ang. <i>Investigational Medicinal Product</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
LABC	Miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>), hormon uwalniający gonadotropiny, gonadoliberyna, luliberyna, GnRH (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
LHRHa	Agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist</i>)
LMWH	Heparyna drobnocząsteczkowa (z ang. <i>Low Molecular Weight Heparin</i>)
LS	Metoda najmniejszych kwadratów (z ang. <i>Least Squares</i>)
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MUGA	<i>Multiple Gated acquisition</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy

NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
per	Percentyl
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PgR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Disease</i>)
PR+	Dodatni receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor Positive</i>)
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QTcF	Skorygowany odstęp QT z wykorzystaniem korekty Fridericia
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)

RTH	Radioterapia
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TdP	<i>Torsades de pointes</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TFSC	Czas do pierwszej kolejnej chemioterapii lub zgonu (z ang. <i>Time to First Subsequent Chemotherapy or death</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
UTRI	Zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>Urinary Tract Infection</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WT	Typ dziki genu, niezmutowany (z ang. <i>Wild Type</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy 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.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane

Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny kapiwasertybu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii kapiwasertybem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - 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 $\geq 1\%$;
 - 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 przed-, około- lub pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni;
 - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV) stosowany zgodnie z aktualną

ChPL w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej

- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - o komparator główny: alpelisyb z fulwestranem, fulwestrant
 - o komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do progresji choroby (TTP), czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TNT), jakość życia chorych, bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - o 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
 - o 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

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej kapiwasertybu. Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestranem oceniono na podstawie badań z randomizacją: *CAPItello-291* oraz *FAKTION*, natomiast dane do porównania pośredniego z alpelisybem zaczerpnięto z badania *SOLAR-1*. Ponadto włączono 2 publikacje dotyczące badania I fazy *FTIH*, prezentujące wyniki w podgrupie z mutacją AKT1 oraz PTEN.

Kapiwasertyb + fulwestrant vs fulwestrant + PBO – badania z randomizacją

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania z randomizacją oceniające terapię kapiwasertybem (CAPI) w skojarzeniu z fulwestranem (FULV) u chorych na miejscowo zaawansowanego lub

przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z nawrotem lub progresją w trakcie lub po terapii hormonalnej inhibitorem aromatazy (AI) – badanie *CAPItello-291* [NCT04305496] oraz *FAKTION* [NCT01992952]. Są to kluczowe badania kliniczne weryfikujące hipotezę wyższej skuteczności kapiwasertybu w połączeniu z fulwestrantem (hipoteza *superiority*) względem terapii fulwestrantem na podstawie analizy wpływu terapii na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz inne istotne wskaźniki kliniczne.

Do badania *CAPItello-291* włączono i poddano randomizacji 708 pacjentów w ramach populacji ogólnej (z obecnymi mutacjami ścieżki sygnałowej AKT oraz bez zmiany), wśród których u 289 występował nowotwór z ≥ 1 kwalifikującą się zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN. Natomiast badanie *FAKTION* oceniało 140 pacjentów populacji ogólnej, spośród których u 76 stwierdzono obecność takiej mutacji [wykrytej w rozszerzonej diagnostyce (*expanded pathway-altered subgroup*)].

Badanie *CAPItello-291* to randomizowana próba kliniczna fazy III, obejmująca 708 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ i HER2-, którzy mieli progresję choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami aromatazy, z lub bez wcześniejszej terapii inhibitorami CDK4/6. Badanie obejmowało 193 ośrodki w 19 krajach, co pozwoliło na szeroką reprezentację populacji pacjentów. Z kolei *FAKTION* to badanie fazy II, wcześniejsze, obejmujące 140 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ i HER2-, którzy mieli progresję choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami aromatazy. Badanie obejmowało 19 ośrodków w Wielkiej Brytanii.

Obydwa badania były próbami z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i dobrze opisanym przepływem pacjentów, w związku z czym

uzyskały najwyższą możliwą ocenę w skali Jadad – 5 punktów. Charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego według narzędzia ROB2.

Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono wyniki analizy pierwotnej badania *CAPItello-291* (DCO: 15.08.2022, mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego: 13,0 miesiąca dla grupy CAPI+FULV i 12,7 miesiąca dla grupy PBO+FULV) oraz wyniki dwóch analiz ze strony badania *FAKTION* pierwotnej (DCO: 30.01.2019, mediana okresu obserwacji dla głównej analizy PFS: 4,9 mies.; dla analizy przeżycia: 12 mies.) i uaktualnionej (DCO: 25.11.2021, mediana okresu obserwacji 58,5 mies. dla grupy CAPI+FULV i 62,3 mies. dla grupy PBO+FULV).

W analizie własnej poszukiwano danych dla odpowiadających populacji docelowej podgrup wyróżnionych w obrębie populacji ogólnych analizowanych badań, tj. chorych z mutacjami genów PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN.

W badaniu *CAPItello-291* podgrupa ze zmianami na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN) stanowiła 40,8% populacji ogólnej (289/708 chorych). Analizę pod kątem występowania poszukiwanych zmian genetycznych (mutacje aktywujące w genach PIK3CA i AKT1 oraz zmiany inaktywujące PTEN) prowadzono po zakończeniu randomizacji w laboratorium centralnym za pomocą NGS (we wszystkich krajach, z wyjątkiem Chin za pomocą testu *FoundationOneCDx* [Foundation Medicine], a w Chinach za pomocą testu *OncoScreen Plus* [Burning Rock Biotech]).

Z kolei, w badaniu *FAKTION*, wyróżniono trzy podgrupy pacjentów ze zmianami w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, różniące się zakresem poszukiwanych mutacji oraz rodzajem metod diagnostycznych zastosowanych do ich wykrywania:

- podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym (N=59, 42,1% populacji ogólnej) – uwzględniona w analizie pierwotnej i uaktualnionej: przed przeprowadzeniem randomizacji, w ośrodku centralnym prowadzono diagnostykę pod kątem występowania następujących zmian genetycznych: mutacje E542K lub E545K w egzonie 9 oraz O47R lub H1047L w egzonie 20 genu *PIK3CA*, wykrywane za pomocą pirosekwencjonowania i/lub ilościowej analizy PCR techniką emulsyjną (*Digital Droplet PCR*, ddPCR) w próbce tkanki nowotworowej lub w wolnym pozakomórkowym DNA (*cell-free DNA*, cfDNA) oraz utrata ekspresji *PTEN* (status „null”) wykrywana za pomocą badania immunohistochemicznego w próbce tkanki nowotworowej;
- podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką (N = 76, 54,3% populacji ogólnej) – uwzględniona wyłącznie w analizie uaktualnionej: po opublikowaniu wyników analizy pierwotnej 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 oryginalnym planie diagnostycznym, w dostępnych próbkach tkanki nowotworowej wykonywano ddPCR. Ponadto, jeśli było to możliwe, wykonywano NGS na próbkach 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 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*.

- podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS (N = 63, 45,0% populacji ogólnej) – uwzględniona wyłącznie w analizie uaktualnionej: uwzględniano wyłącznie wyniki NGS, wykonane dla dostępnych próbek tkanki nowotworowej i/lub osocza pochodzących od 112 uczestników badania.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). PFS w ocenie badacza. W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT**, w badaniu *CAPItello-291*, odnotowano istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie PFS, HR = 0,50 (95% CI: 0,38; 0,65), $p < 0,001$. Z kolei, w badaniu *FAKTION*, w podgrupie chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym wyniki analizy pierwotnej PFS wskazywały na liczbowo wyższą skuteczność CAPI+FULV względem PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego, chociaż różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03), $p = 0,064$. W uaktualnionej analizie PFS we wszystkich analizowanych podgrupach chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT obserwowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, wartości HR wynosiły kolejno 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84), $p = 0,011$ dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną

zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, 0,44 (95% CI: 0,26; 0,72), $p = 0,0014$ dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką oraz 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), $p = 0,0007$ dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS. Wyniki **metaanaliz badań CAPItello-291 i FAKTION** wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie. W podstawowych wariantach metaanaliz, charakteryzujących się większą wiarygodnością, ze strony badania **FAKTION** wykorzystywano dane dla podgrup uwzględniających rozszerzony panel poszukiwanych zmian genetycznych, a przy ich wykrywaniu zastosowano metody diagnostyczne o wyższej czułości, w tym, podobnie jak w przypadku badania **CAPItello-291** – sekwencjonowanie nowej generacji. Dla wspomnianych wariantów analiz, wartość HR wyniosła **0,49 (95% CI: 0,38; 0,62), $p < 0,0001$** (dla 1. wariantu metaanalizy, uwzględniającego podgrupę ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania **FAKTION**) oraz **0,47 (95% CI: 0,37; 0,60), $p < 0,0001$** (dla 2. wariantu, uwzględniającego podgrupę ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania **FAKTION**). W dodatkowych wariantach analiz uzyskano zbliżone wyniki.

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny PFS** zaobserwowano:

- w analizie wpływu lokalizacji zmian w poszczególnych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT: wśród chorych z najczęstszymi zmianami genetycznymi w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, tj. z mutacją PIK3CA z lub mutacji AKT1/PTEN albo

tylko z mutacją PIK3CA odnotowano istotną statystycznie przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie PFS; wartości HR były równe odpowiednio **0,51 (95% CI: 0,37; 0,69)** oraz **0,51 (95% CI: 0,37; 0,70)**. W pozostałych analizowanych grupach obserwowano zbliżone wyniki, wskazujące na wyższą skuteczność leczenia CAPI+FULV względem PBO+FULV, a dla większości analiz obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną;

- w analizach uwzględniających populacje ogólne badań **CAPItello-291 i FAKTION** odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu, wartości HR wyniosły odpowiednio **0,60 (95% CI: 0,51; 0,71), $p < 0,001$** oraz **0,56 (95% CI: 0,38; 0,81), $p = 0,002$** (analiza uaktualniona);
- w analizie w podgrupach wyróżnionych w obrębie grupy chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT: we wszystkich podgrupach odnotowano wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu, a w większości analiz różnice osiągnęły istotność statystyczną;
- w analizie PFS prowadzonej zgodnie z oceną BIRC: w badaniu **CAPItello-291**, wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN oraz w populacji ogólnej badania odnotowano istotnie wydłużenie czasu do progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, wartości HR wyniosły odpowiednio **0,51 (95% CI: 0,38; 0,68), $p < 0,001$** oraz **0,61 (95% CI: 0,50; 0,73), $p < 0,001$** . Ogółem, wyniki analizy PFS wg oceny BIRC były spójne z wynikami oceny prowadzonej przez badaczy.

Przeżycie całkowite. W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT**, w badaniu *CAPItello-291*, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS), chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,69 (95% CI: 0,45; 1,05). Z kolei, w badaniu *FAKTION* w podgrupie chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym obserwowano niższe ryzyko zgonu podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do stosowania PBO+FULV, wartość HR wyniosła 0,53 (95% CI: 0,21; 1,33), $p=0,17$ dla analizy pierwotnej (wynik nieistotny statystycznie) oraz 0,50 (95% CI: 0,27; 0,92), $p=0,025$ dla uaktualnionej analizy (wynik istotny statystycznie). W pozostałych analizach przeprowadzonych przy dłuższym okresie obserwacji, odnotowano istotną przewagę CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie OS, wartości HR wynosiły 0,46 (95% CI: 0,27; 0,79), $p=0,0047$ dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką oraz 0,44 (95% CI: 0,24; 0,81), $p=0,0076$ dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS. Wyniki **metaanaliz badań CAPItello-291 i FAKTION** wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu w analizowanym okresie. W podstawowych wariantach metaanaliz, wartość HR wyniosła **0,59 (95% CI: 0,42; 0,82)** (dla 1. wariantu metaanalizy, uwzględniającego podgrupę ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania *FAKTION*) oraz **0,60 (95% CI: 0,42; 0,84)** (dla 2. wariantu, uwzględniającego podgrupę ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania

FAKTION). W dodatkowych wariantach analiz uzyskano zbliżone wyniki.

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny OS** zaobserwowano istotnie niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny podczas leczenia CAPI+FULV względem PBO+FULV w populacji ogólnej badania *CAPItello-291*, **HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98)**. Z kolei, w analizie OS przeprowadzonej w populacji ogólnej badania *FAKTION*, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę terapii CAPI+FULV nad PBO+FULV już w analizie pierwotnej, chociaż różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie: HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,05), $p = 0,071$. W uaktualnionej analizie, uwzględniającej dłuższy okres obserwacji (dojrzałość danych: 77%), odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie OS, **HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,97)**, $p=0,035$.

Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) – wyniki dostępne jedynie dla badania *CAPItello-291*. W podgrupie ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN) oraz w populacji ogólnej odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do zdarzenia (zgon z dowolnej przyczyny lub progresja choroby następująca po rozpoczęciu leczenia prowadzonego po pierwszej progresji choroby) w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV względem grupy otrzymującej PBO+FULV, wartości HR wyniosły odpowiednio **0,52 (95% CI: 0,38; 0,71)** oraz **0,70 (95% CI: 0,57; 0,86)**.

Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) – wyniki dostępne jedynie dla badania *CAPItello-291*. Wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN oraz w populacji ogólnej badania odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu

końcowego (TFSC), wartości HR były równe odpowiednio **0,56 (95% CI: 0,42; 0,74)** oraz **0,63 (95% CI: 0,52; 0,75)**.

Odpowiedź na leczenie. W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT** i chorobą mierzalną, w badaniu *CAPitello-291* odsetki pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie wynosiły 28,8% w grupie interwencji oraz 9,7% w grupie kontrolnej. Na istotną przewagę terapii CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego (ORR) wskazywały zarówno wyniki obliczeń własnych (**RB = 2,97 [95% CI: 1,63; 5,43], p = 0,0004; RD = 0,19 [95% CI: 0,10; 0,28], p < 0,0001, NNT = 6**), jak i analiz przeprowadzonych przez autorów badania (**OR = 3,93 [95% CI: 1,93; 8,04]**). W badaniu *FAKTION* (analiza dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym) również odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV względem PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (ORR); **OR = 7,65 (95% CI: 1,37; 42,71), p = 0,0203, RB = 4,50 (95% CI: 1,12; 18,14), p = 0,0345, RD = 0,37 (95% CI: 0,10; 0,63), p = 0,0061, NNT = 3**. Wyniki metaanalizy wskazywały na istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie ORR; **OR = 4,33 (95% CI: 2,24; 8,38), p < 0,0001, RB = 3,19 (95% CI: 1,84; 5,53), p < 0,0001; RD = 0,21 (95% CI: 0,13; 0,30), p < 0,0001, NNT = 5**. Ponadto, w populacji chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT w badaniu *CAPitello-291* w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi częściowej, PR (**RB = 2,52 [95% CI: 1,37; 4,66], p = 0,0031; RD = 0,14 [95% CI: 0,05; 0,22], p = 0,0011, NNT = 8**), osiągnięcia choroby stabilnej

(**RB = 1,32 [95% CI: 1,03; 1,69], p = 0,0289, RD = 0,13 [95% CI: 0,02; 0,25], p = 0,0243, NNT = 8**) oraz uzyskania korzyści klinicznej (**RB = 2,03 [95% CI: 1,49; 2,76], p < 0,0001; RD = 0,29 [95% CI: 0,18; 0,39], p < 0,0001, NNT = 4**), a także: brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR odnotowano jedynie u pojedynczych analizowanych pacjentów) oraz istotnie niższe ryzyko stwierdzenia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej (**RR = 0,43 [95% CI: 0,30; 0,62], p < 0,0001, RD = -0,26 [95% CI: -0,37; -0,16], p < 0,0001, NNH = 4**).

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie** zaobserwowano:

- Wyniki przeprowadzonych metaanaliz uwzględniających populacje ogólne badań *CAPitello-291* i *FAKTION* wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, **RB = 2,08 (95% CI: 1,50; 2,89), p < 0,0001, RD = 0,18 (95% CI: 0,01 0,36), p = 0,0425, NNT = 6**, istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści klinicznej oraz uzyskania odpowiedzi częściowej i znamienne mniejsze ryzyko progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, odpowiednio: **RB = 1,57 (95% CI: 1,34; 1,85), p < 0,0001, RD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,25), p < 0,0001; RB = 2,00 (95% CI: 1,43; 2,80), p = 0,0001, RD = 0,13 (95% CI: 0,01; 0,25), p = 0,0271** oraz **RR = 0,55 (0,45; 0,68), p < 0,00012, RD = -0,18 (-0,24; -0,12), p < 0,0001**. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy

porównywanymi grupami (CAPI+FULV vs PBO+FULV) w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia choroby stabilnej, $RB = 1,04$ (95% CI: 0,72; 1,50), $p=0,8549$, $RD = 0,01$ (95% CI: -0,18; 0,20), $p=0,8904$. W badaniu CAPItello-291 odnotowano jedynie pojedyncze przypadki odpowiedzi całkowitej, a w badaniu FAKTION CR nie zaobserwowano u żadnego pacjenta.

- W badaniu CAPItello-291, w ramach analizy przeprowadzonej wśród chorych z chorobą mierzalną i zmianą na ścieżce sygnałowej AKT mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 9,4 miesiąca dla grupy interwencji i 8,6 miesiąca dla grupy kontrolnej.
- W podgrupie pacjentów z mutacją *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN* wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania CAPItello-291, zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi częściowej (PR) i choroby stabilnej utrzymującej się przez co najmniej 8 tygodni oraz znamienne niższe ryzyko stwierdzenia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi w porównaniu do grupy kontrolnej, oraz pojedyncze przypadki odpowiedzi całkowitej, występujące ze zbliżoną częstością w porównywanym grupach. W analizie przeprowadzonej w populacji ogólnej badania odnotowano zbliżone wyniki dla większości punktów końcowych.
- Ogółem, wyniki analizy odpowiedzi na leczenie prowadzonej zgodnie z oceną niezależnej zaślepionej centralnej komisji (BIRC) były spójne z wynikami analogicznych analiz prowadzonych według oceny badaczy.

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) – wyniki dostępne jedynie dla badania CAPItello-291. W ramach analizy

przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT** odnotowano, że zmiana wyniku punktowego GHS/QoL EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej wyniosła -0,60 pkt. dla grupy interwencji oraz -3,73 pkt. dla grupy kontrolnej. W obu przypadkach nie przekroczono granicy istotności klinicznej (10 pkt.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,12 (95% CI: -0,97; 7,21). Pogorszenie w skali GHS/QoL (utrzymujące się zmniejszenie wyniku uzyskanego w analizowanym kwestionariuszu o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej) odnotowano u 43 chorych leczonych CAPI+FULV oraz u 36 pacjentów otrzymujących PBO+FULV. Mediana czasu do zdarzenia wynosiła 18,5 mies. w grupie interwencji i 13,8 mies. w grupie kontrolnej. Przedkładało się to na znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (TTD) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej, **HR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98)**.

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie**, uwzględniających populację ogólną badania CAPItello-291 zaobserwowano:

- Kwestionariusz EORTC QLQ-C30: ogólną jakość życia, wyrażaną jako wskaźnik GHS/QoL początkowo oceniono na średnio 66,8 pkt. dla grupy interwencji i 67,7 pkt. dla grupy kontrolnej. Do daty odcięcia danych, średnia zmiana wyniku była równa -2,52 pkt. dla grupy CAPI+FULV i -5,62 dla grupy PBO+FULV, w żadnej z grup nie została przekroczona granica istotności klinicznej. Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie wielkości zmiany punktacji GHS/QoL (MD, *mean difference*) wyniosła 3,10 pkt. (95% CI: 0,21; 5,98). Dla domen

funkcjonalnych, większości domen objawów i pojedynczych symptomów średnia zmiana punktacji wyniosła <10 pkt zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, a wielkość zmiany była porównywalna dla obu analizowanych grup. Wśród domen objawów uwzględnionych w analizie, odnotowano istotne zwiększenie nasilenia biegunki w grupie CAPI+FULV (21,24 pkt w grupie interwencji oraz 2,75 pkt. w grupie kontrolnej), obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na niekorzyść CAPI+FULV, MD = 18,49 (95% CI: 14,96; 22,01). Ponadto, istotne statystycznie różnice na korzyść CAPI+FULV względem PBO+FULV odnotowano dla następujących domen: ból (MD = 5,51 [95% CI: -8,65; -2,37]), zaparcia (MD = -9,38 [95% CI: -12,50; -6,25]). W ramach analizy GHS/QoL, obserwowano istotne wydłużenie czasu do pogorszenia (TTD) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej, **HR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92)**. Dla większości domen funkcyjnych oraz domen objawów uwzględnionych w analizie odnotowano brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu do pogorszenia, istotne skrócenie czasu do TTD obserwowano dla następujących domen: biegunka, a istotne wydłużenie dla: pełnienia ról społecznych, funkcjonowania poznawczego i zaparc.

- Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23: nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu do pogorszenia dla analizowanych domen funkcyjnych i domen objawów.
- Kwestionariusz PGI-TT: Na początkowym etapie leczenia, odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia był istotnie wyższy w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy

PBO+FULV, **RR = 2,68 (95% CI: 2,02; 3,56)** w 15. dniu 1. cyklu, RR = 1,93 (95% CI: 1,46; 2,55) w 1. dniu 2. cyklu, **RR = 1,65 (95% CI: 1,24; 2,20)** w 1. dniu 3. cyklu. Przy dłuższym czasie leczenia, odsetek pacjentów leczonych CAPI+FULV raportujących uciążliwe skutki uboczne leczenia zmniejszył się, zbliżając się do odsetka chorych z „bardzo”, „znacznie” lub „trochę” uciążliwymi objawami w grupie PBO+FULV, w związku z czym nie obserwowano już istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RR = 1,37 (95% CI: 1,00; 1,89) w 1. dniu 4. cyklu, RR = 1,30 (95% CI: 0,93; 1,82) w 1. dniu 5. cyklu, RR = 0,84 (95% CI: 0,50; 1,41) w 1. dniu 6. cyklu. W 1. dniu 6. cyklu leczenia większość pacjentów wypełniających kwestionariusz PGI-TT raportowała brak („wcale”) lub „nieznacznie” uciążliwe skutki uboczne leczenia (76% w grupie interwencji vs 75% w grupie kontrolnej), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 1,01 (0,89; 1,13).

- Kwestionariusz PRO-CTCAE: W grupie interwencji odsetek pacjentów raportujących występowanie luźnych lub wodnistych stolców częściej niż „okazjonalnie” był najwyższy w 15. dniu 1. cyklu i zmniejszał się w kolejnych cyklach leczenia. W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów raportowała brak występowania wysypki oraz „brak” (*none*) lub „łagodne” (*mild*) nasilenie świądu skóry, owrzodzeń jamy ustnej lub gardła oraz drętwienia lub mrowienia dłoni i stóp.

Bezpieczeństwo

W obu analizowanych badaniach odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa. Dla obu z nich zaprezentowano dane z najnowszego odcięcia danych: w próbie *CAPItello-291* była to data 15 sierpnia 2022 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji 13,0 (zakres: 0,0-25,0) miesięcy w grupie CAPI+FULV i 12,7 (zakres: 0,0-22,3) miesiąca w grupie PBO+FULV, a w badaniu *FAKTION* była to data 25 listopada 2021 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji 58,5 (IQR: 45,9-64,1) miesiąca dla CAPI+FULV i 62,3 (IQR: 62,1-70,3) miesiąca dla PBO+FULV. Tylko w przypadku poszczególnych SAEs w próbie *FAKTION* wykorzystano dane wcześniejsze, a mianowicie dla daty 30 stycznia 2019 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji wynoszącej 4,9 mies. (IQR: 1,6-11,6) dla głównej analizy PFS (publikacja Jones 2020).

Dodatkowo zaprezentowano także dane odnośnie trzech zdarzeń – AEs prowadzących do zgonu i zwiększonego stężenia kreatyniny z dokumentu *EPAR 2024* dla badania *CAPItello-291* oraz AEs prowadzących do zgonu i nadwrażliwości z publikacji Jones 2020 dla badania *FAKTION*, gdyż zostały one wytypowane do uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim niniejszego raportu.

Odnaleziono informacje dla populacji ogólnej w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION* oraz dodatkowo w populacji z mutacją w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* z próby *CAPItello-291*, która stanowi populację docelową niniejszego raportu.

Populacja ogólna (badania *CAPItello-291* i *FAKTION*)

Biorąc pod uwagę metaanalizy, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań

CAPItello-291 i *FAKTION*, stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 1,10 (95% CI: 0,94; 1,29), p = 0,2498. Znamienne większe ryzyko wystąpienia odnotowano natomiast w ocenie **AEs prowadzących do zgonu**, RR = 5,66 (95% CI: 1,00; 31,95), p = 0,0496, NNH = 61 (95% CI: 33; 499). Z kolei informacje z badania *CAPItello-291* wskazują, że w grupie CAPI+FULV istotnie częściej niż w grupie PBO+FULV występowały: **jakiegokolwiek SAEs** (RR = 2,01 [95% CI: 1,31; 3,08], p = 0,0014, NNH = 13 [95% CI: 8; 31]), **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** (RR = 5,67 [95% CI: 2,72; 11,84], p < 0,0001, NNH = 10 [95% CI: 7; 15]), **AEs prowadzące do przerwania dawkowania** (RR = 3,40 [95% CI: 2,42; 4,77], p < 0,0001, NNH = 5 [95% CI: 4; 6]) i **zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki** (RR = 11,50 [95% CI: 5,06; 26,13], p < 0,0001, NNH = 6 [95% CI: 5; 8]). Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic w ocenie **SAEs prowadzących do zgonu**, RR = 3,94 (95% CI: 0,44; 35,11), p = 0,2187.

Dla żadnego z analizowanych **ciężkich zdarzeń niepożądanych** nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji – zarówno biorąc pod uwagę przeprowadzone metaanalizy, jak i dane z pojedynczych badań.

Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia. W ramach metaanaliz, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, wykazano, że istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczy: **biegunki** (RR = 3,04 [95% CI: 2,06; 4,48], p < 0,0001, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), **wysypki** (RR = 3,88 [95% CI: 1,99; 7,58], p < 0,0001, NNH = 4 [95% CI: 3; 4]), **wymiotów** (RR = 2,86

[95% CI: 1,30; 6,32], $p = 0,0092$, NNH = 7 [95% CI: 5; 9]), **hiperglikemii** (RR = 4,01 [95% CI: 2,58; 6,23], $p < 0,0001$, NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), **zapalenia jamy ustnej** (RR = 2,85 [95% CI: 1,79; 4,54], $p < 0,0001$, NNH = 11 [95% CI: 8; 18]), **niedokrwistości** (RR = 2,19 [95% CI: 1,30; 3,70], $p = 0,0034$, NNH = 19 [95% CI: 12; 54]), **zakażenia dróg moczowych** (RR = 1,71 [95% CI: 1,09; 2,66], $p = 0,0188$, NNH = 22 [95% CI: 12; 117]) i **podwyższonego stężenia kreatyniny** (RR = 4,19 [95% CI: 1,87; 9,36], $p = 0,0005$, NNH = 20 [95% CI: 13; 39]). W oparciu o wykonane metaanalizy nie stwierdzono znamiennych różnic w przypadku częstości występowania **nudności, zmęczenia i ból głowy**. Oprócz tego dla pojedynczych badań odnotowano również znamienne większe ryzyko pojawienia się podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do leczenia PBO+FULV w przypadku: **zmniejszonego apetytu** (RR = 2,64 [95% CI: 1,66; 4,22], $p < 0,0001$, NNH = 10 [95% CI: 7; 18]), **zapalenia jamy ustnej** (RR = 3,02 [95% CI: 1,78; 5,11], $p < 0,0001$, NNH = 11 [95% CI: 8; 19]), **świądu** (RR = 1,89 [95% CI: 1,16; 3,05], $p = 0,0099$, NNH = 18 [95% CI: 10; 66]), **wysypki jako odrębnego zdarzenia** (RR = 5,13 [95% CI: 3,01; 8,73], $p < 0,0001$, NNH = 6 [95% CI: 5; 8]), **wysypki plamisto-grudkowej** (RR = 6,24 [95% CI: 3,14; 12,42], $p < 0,0001$, NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), **hipertriglicydemii** (RR = 1,73 [95% CI: 1,15; 2,61], $p = 0,0089$, NNH = 5 [95% CI: 3; 15]), **zakażeń ogółem** (RR = 2,40 [95% CI: 1,33; 4,33], $p = 0,0036$, NNH = 5 [95% CI: 3; 11]), **białkomoczu** (RR = 3,34 [95% CI: 1,63; 6,87], $p = 0,0010$, NNH = 4 [95% CI: 3; 8]), **hiperglikemii w dowolnym momencie** (RR = 3,67 [95% CI: 1,70; 7,94], $p = 0,0009$, NNH = 4 [95% CI: 3; 8]) i **podwyższonego stężenia kreatyniny** (RR = 2,68 [95% CI: 1,01; 7,11], $p = 0,0483$, NNH = 9 [95% CI: 5; 123]).

Poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia. W większości analizowanych przypadków (zarówno biorąc pod uwagę przeprowadzone metaanalizy, jak i dane z pojedynczych badań) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń w 3-4. stopniu nasilenia między grupą CAPI+FULV, a grupą kontrolną. W ramach metaanaliz, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, wykazano, że znamienne większe ryzyko wystąpienia w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczy: **wysypki jako grupy zdarzeń** (RR = 38,26 [95% CI: 7,60; 192,62], $p < 0,0001$, NNH = 8 [95% CI: 7; 11]) i **hiperglikemii** (RR = 7,66 [95% CI: 1,41; 41,76], $p = 0,0186$, NNH = 43 [95% CI: 25; 141]). Oprócz tego dla pojedynczych badań odnotowano także istotnie większe ryzyko pojawienia się podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do leczenia PBO+FULV w przypadku: **wysypki jako odrębnego zdarzenia** (RR = 18,73 [95% CI: 2,52; 139,17], $p = 0,0042$, NNH = 20 [95% CI: 14; 38]) i **wysypki plamisto-grudkowej** (RR = 44,37 [95% CI: 2,70; 728,56], $p = 0,0079$, NNH = 17 [95% CI: 12; 28]).

Populacja z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN (badanie CAPItello-291)

Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN był porównywalny do toksyczności obserwowanej w populacji ogólnej.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie CAPI+FULV należały: biegunka (76,8%), wysypka jako grupa zdarzeń (40,6%) i nudności (34,8%). Odnotowano, że istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN dotyczy:

jakichkolwiek AEs (RR = 1,16 [95% CI: 1,07; 1,25], $p = 0,0002$, NNH = 8 [95% CI: 6; 16]), **biegunki** (RR = 4,08 [95% CI: 2,84; 5,88], $p < 0,0001$, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), **wysypki jako grupy zdarzeń** (RR = 4,91 [95% CI: 2,70; 8,93], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), **wysypki jako odrębnego zdarzenia** (RR = 3,33 [95% CI: 1,58; 6,98], $p = 0,0015$, NNH = 8 [95% CI: 5; 16]), **wysypki plamisto-grudkowej** (RR = 13,73 [95% CI: 3,35; 56,21], $p = 0,0003$, NNH = 6 [95% CI: 4; 9]), **nudności** (RR = 2,57 [95% CI: 1,59; 4,16], $p = 0,0001$, NNH = 5 [95% CI: 4; 9]), **wymiotów** (RR = 3,05 [95% CI: 1,51; 6,16], $p = 0,0019$, NNH = 8 [95% CI: 5; 17]), **zmniejszonego apetytu** (RR = 2,32 [95% CI: 1,16; 4,61], $p = 0,0166$, NNH = 11 [95% CI: 6; 42]), **zapalenia jamy ustnej** (RR = 3,86 [95% CI: 1,64; 9,07], $p = 0,0019$, NNH = 8 [95% CI: 6; 17]), **hiperglikemii jako grupy zdarzeń** (RR = 3,72 [95% CI: 1,58; 8,76], $p = 0,0027$, NNH = 9 [95% CI: 6; 19]), **hiperglikemii jako odrębnego zdarzenia** (RR = 4,46 [95% CI: 1,76; 11,29], $p = 0,0016$, NNH = 8 [95% CI: 6; 16]) i **świądu** (RR = 3,43 [95% CI: 1,45; 8,14], $p = 0,0052$, NNH = 10 [95% CI: 6; 24]).

Do najczęstszych **zdarzeń niepożądanych w 3-4. stopniu nasilenia** w grupie CAPI+FULV należały: biegunka (12,3%), wysypka jako grupa zdarzeń (11,0%) i wysypka plamisto-grudkowa (6,5%). W większości analizowanych AEs nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Tylko w przypadku **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, biegunki jako grupy zdarzeń, wysypki jako grupy zdarzeń i wysypki plamisto-grudkowej** stwierdzono znamienne większe ryzyko ich wystąpienia w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, odpowiednio RR = 2,70 (95% CI: 1,73; 4,22), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 7), RR = 16,30 (95% CI: 2,21; 120,16), $p = 0,0062$, NNH = 9 (95% CI: 6; 17), RR = 30,06 (95% CI: 1,83; 495,20), $p = 0,0173$, NNH = 10

(95% CI: 7; 17) i RR = 18,04 (95% CI: 1,07; 304,95), $p = 0,0450$, NNH = 16 (95% CI: 10; 42).

Badanie I fazy – FTIH [NCT01226316]

Badanie FTIH [NCT01226316] to prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie I fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji kapiwasertybu (AZD5363), u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi oraz określenie dawki i schematu, które można stosować w przyszłości. Badanie ocenia, w jaki sposób organizm radzi sobie z lekiem (tj. szybkość wchłaniania i usuwania leku). W badaniu analizowano również aktywność przeciwnowotworową kapiwasertybu u pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym nowotworem piersi, nowotworami ginekologicznymi lub innymi nowotworami litymi ze zmianami w genach AKT1/PIK3CA lub PTEN.

Badanie składało się z kilku etapów (A do F), w pierwszych częściach ustalano wielkość dawki i schemat dawkowania leku u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (A, B), a w kolejnych analizowano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapiwasertybem (C, D) oraz terapii skojarzonej z fulwestrantem (E, F). W niniejszym raporcie włączono tylko wyniki dotyczące terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem (CAPI+FULV) u chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), ER-dodatniego, ze stwierdzoną zmianą na ścieżce AKT – włączono 2 publikacje: *Smyth 2020* prezentującą wyniki w podgrupie z mutacją AKT1 [część E] oraz *Smyth 2021* zawierającą wyniki w podgrupie z mutacją PTEN [część F].

Do opisywanych części badania FTIH włączano chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), których obserwowano pod kątem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii

kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV). Chorzy mogli być wcześniej leżeni fulwestrantem (*fulvestrant-pretreated*) lub nie (*fulvestrant-naïve*) – autorzy badania zaplanowali w protokole i przedstawili wyniki w podziale na takie podgrupy.

We włączonych publikacjach przedstawiono wyniki oceny leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem w podgrupie chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi z progresją i chorobą mierzalną wg RECIST, którzy byli oporni na standardową terapię lub dla których standardowa terapia nie była dostępna (w publikacji *Smyth 2020* przedstawiono także wyniki oceny leczenia kapiwasertybem w monoterapii, które nie są uwzględnione w raporcie). W jednej z analizowanych kohort włączano chorych, którzy byli nosicielami mutacji AKT1^{E17K} (publikacja *Smyth 2020*), natomiast w drugiej kohorcie włączono pacjentów z mutacją PTEN (publikacja *Smyth 2021*) – obecność mutacji oceniano za pomocą lokalnie wykonywanych testów NGS, uznanych za wiarygodne, z centralnym retrospektywnym potwierdzeniem statusu.

Do badania *FTIH* włączono 43 pacjentów z mutacją AKT1 (15 nieleczonych wcześniej fulwestrantem i 28 leczonych wcześniej tym lekiem) oraz 31 chorych z mutacją PTEN (12 nieleczonych FULV i 19 leczonych). Całą włączoną populację stanowiły kobiety o medianie (lub średniej) wieku wynoszącej od 51 do 58 lat. Większość stanowiły osoby rasy białej (około 60% w podgrupie z mutacją AKT1 i ponad 80% w podgrupie z mutacją PTEN) o statusie sprawności według ECOG równym 1 (64-73% w podgrupie z mutacją AKT1 i 58% w podgrupie z mutacją PTEN, pozostali mieli ECOG = 0).

W trakcie badania kapiwasertyb podawano doustnie zgodnie z aktualną rekomendacją – w

dawce 400 mg, 2 razy dziennie [dawka dobową 800 mg], przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy. Fulwestrant również podawano zgodnie z zaleceniami. Jeden cykl terapii miał 21 dni.

Mediana całkowitego czasu trwania leczenia CAPI była podobna u chorych z mutacją AKT1 i PTEN, a także pomiędzy podgrupami pacjentów nieleczonych wcześniej fulwestrantem i otrzymujących ten lek. Ogółem mediana leczenia wyniosła 123 dni (zakres: 4-838) w całej populacji chorych z mutacją AKT1 i 103 dni (zakres: 22-740) u pacjentów z mutacją PTEN.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu I fazy *FTIH*.

Ogółem w podgrupie pacjentów z mutacją AKT1 częstość odpowiedzi obiektywnej (**ORR**) była wyższa niż u chorych z mutacją PTEN, ponadto w obu tych populacjach odsetek pacjentów z ORR był wyraźnie większy u chorych leczonych wcześniej fulwestrantem w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących tego leku w przeszłości.

Podgrupa z mutacją AKT1:

- Pacjenci nieleżeni FULV: ORR = 20% (95% CI: 4; 48);
- Pacjenci leżeni FULV: ORR = 36% (95% CI: 19; 56).

Podgrupa z mutacją PTEN:

- Pacjenci nieleżeni FULV: ORR = 8% (95% CI: 0; 39);
- Pacjenci leżeni FULV: ORR = 21% (95% CI: 6; 46).

Pomimo liczbowych różnic w ORR u chorych z mutacją AKT1, częstość **CBR24** była podobna u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych

FULV. Natomiast u chorych z mutacją PTEN częstość CBR24 była mniejsza – wśród tych pacjentów dalej obserwowano lepszy wynik u pacjentów leczonych wcześniej FULV niż nieleczonych.

Podgrupa z mutacją AKT1:

- Pacjenci nieleczeni FULV: CBR24 = 47% (95% CI: 21; 73);
- Pacjenci leczeni FULV: CBR24 = 50% (95% CI: 31; 69).

Podgrupa z mutacją PTEN:

- Pacjenci nieleczeni FULV: CBR24 = 42% (95% CI: 20; 67);
- Pacjenci leczeni FULV: CBR24 = 17% (95% CI: 2; 48).

Podobną zależność obserwowano również w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), które było liczbowo dłuższe u chorych w mutacją AKT1, niż pacjentów z mutacją PTEN.

Podgrupa z mutacją AKT1:

- Pacjenci nieleczeni FULV: mediana PFS = 5,6 miesięcy (95% CI: 2; 14);
- Pacjenci leczeni FULV: mediana PFS = 5,0 miesięcy (95% CI: 2; 14).

Podgrupa z mutacją PTEN:

- Pacjenci nieleczeni FULV: mediana PFS = 2,6 miesięcy (95% CI: 1; 4);
- Pacjenci leczeni FULV: mediana PFS = 4,1 miesięcy (95% CI: 2; 7).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu I fazy *FTIH*. Bezpieczeństwo terapii oceniano przez cały okres badania i do 28 dnia po zakończeniu leczenia w ramach badania.

W kohorcie pacjentów z mutacją AKT1 u 43% pacjentów konieczne było czasowe wstrzymanie dawkowania CAPI, u 9% redukcja dawki, a u 11% pacjentów konieczne było zakończenie leczenia z powodu AEs. U chorych z mutacją PTEN SAEs stwierdzono u 36% pacjentów, u 10% chorych SAEs uznano za związane ze stosowanym leczeniem kapiwasertybem.

W żadnej z kohort nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ani zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi.

W trakcie terapii CAPI+FULV AEs wystąpiły u wszystkich chorych z mutacją PTEN i 97,7% pacjentów z mutacją AKT1. Najczęstszymi AEs były: biegunka (64% u chorych z mutacją AKT1 i 68% u chorych z mutacją PTEN), nudności (52% i 45%), wymioty (25% i 29%), hiperglikemia (21% i 16%), zmęczenie (23% dla obu), zmniejszenie apetytu (32% i 13%), wysypka plamisto-grudkowa (23% i 16%). Spośród raportowanych AEs 55% u chorych z mutacją PTEN miało nasilenie 3 lub więcej. Najczęstszymi AEs o nasileniu 3 lub więcej były: wysypka plamisto-grudkowa (11% i 10%), biegunka (5% i 6%), nudności (5% i 3%).

Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku skojarzenia kapiwasertybu z fulwestrantem. Terapia skojarzona kapiwasertybem miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, a wszystkie obserwowane AEs były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa kapiwasertybu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem na świecie, a postać z obecnymi zmianami na ścieżce sygnałowej PI3K/AKT/mTOR

charakteryzuje się gorszym rokowaniem, m.in. ze względu na szybką progresję i gorsze wyniki kliniczne. Zmiany w genie *PIK3CA* są związane ze skróceniem czasu od diagnozy do wystąpienia przerzutów. Ponadto zmiany w obrębie ścieżki sygnałowej sygnalizacyjnego PI3K/AKT/mTOR wpływają również na wyniki leczenia chorych – ich obecność może umożliwiać komórkom nowotworowym rozwinięcie oporności na terapię hormonalną, tacy pacjenci są również mniej wrażliwi na leczenie z użyciem chemioterapii. Śmiertelność wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą pozostaje wysoka. Obecnie wśród 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, standardem opieki jest podjęcie diagnostyki molekularnej i wdrożenie leczenia celowanego. Poza alpelisybem, który w warunkach polskich jest dostępny dla pacjentów ze zmianami *PIK3CA*, opcje leczenia celowanego dla pacjentów ze zmianami w obrębie różnych części ścieżki sygnałowej AKT są bardzo ograniczone i *de facto* sprowadzają się do zastosowania terapii zalecanych w populacji ogólnej, bez potwierdzonych zmian molekularnych tj. hormonoterapii. Należy przy tym zauważyć, że opcje leczenia takie jak alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem wiążą się z poważnymi obawami dotyczącymi ich toksyczności, a terapia może powodować szereg zdarzeń niepożądanych, w tym związanych ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii. Istnieje więc niezaspokojona potrzeba udostępnienia pacjentom polskim nowych opcji leczenia. Terapia skojarzona kapiwasertybem z fulwestrantem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR i reprezentuje nowy mechanizm działania na guzy, których progresja jest zależna od sygnalizacji poprzez ten szlak.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego z metaanalizą wykazała, że terapia skojarzona kapiwasertybem z fulwestrantem w porównaniu do samego fulwestrantu istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża przeżycie całkowite pacjentów. Terapia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem wykazywała akceptowalny, zgodny z oczekiwanym profil bezpieczeństwa, nie wpływając na pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy 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.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (■, ■) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (■) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 21 października 2024 roku):

- 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;
- Congress of European Society for Medical Oncology (ESMO): 2016-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

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 tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	breast cancer[all] OR "breast neoplasms"[mh]
2	"capivasertib"[nm] OR "capivasertib"[all]
3	#1 AND #2
4	alpelisib[nm] OR alpelisib[all]
5	#1 AND #4
6	randomized controlled trial[pt]
7	random allocation[mh]
8	random*[tiab]
9	controlled[tiab]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#3 OR #11

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('breast cancer'/de OR 'breast cancer'/exp) AND [embase]/lim
2	'capivasertib'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	'alpelisib'/exp AND [embase]/lim
5	#1 AND #4
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
7	randomization:de AND [embase]/lim
8	random*:ab,ti AND [embase]/lim
9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#3 OR #11

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	breast cancer OR [mh "breast neoplasms"]
2	capivasertib

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Nr	Kwerendy
3	#1 AND #2
4	alpelisib
5	#1 AND #4
6	#5 in Trials
7	#3 OR #6

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 października 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Truqap® 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- 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 nie-możliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); - udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; - 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: <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i>; - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - stan przed-, około- lub pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni; - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG	- 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: <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i>

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV) stosowany zgodnie z aktualną ChPL w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej	kapiwasertyb stosowany w monoterapii lub w dawkowaniu niezgodnym z aktualną ChPL lub stosowany poza pierwszą lub drugą lub trzecią linią leczenia choroby zaawansowanej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- komparator główny: alpelisyb z fulwestrantem, fulwestrant - komparatory dodatkowe: hormonoterapia (letrozol, anastrozol, eksemestan, lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib)	komparatory inne niż zdefiniowane np. chemioterapia (CHT)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- 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
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	- 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 <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kapiwasertybu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny,

analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■, ■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■, ■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli np. hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C} / HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 21 października 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 126 w Pubmed, 560 w Embase oraz 168 w Cochrane (łącznie 854, w tym 204 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 290 opracowań wtórnych, spośród których 10 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo kapiwasertybu 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. Ze względu na ograniczoną dostępność poszukiwanych danych w badaniach pierwotnych, w ramach analizy bezpieczeństwa dopuszczano również informacje dla szerszej populacji obejmującej chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-, bez względu na status poszukiwanych zmian genetycznych w obrębie szlaku AKT.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 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*.

Nie zidentyfikowano przeglądu celowanego na poszukiwaną interwencję, tj. kapiwasertyb stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem. Interwencję ocenianą w przeglądzie *Abushanab 2023* stanowił kapiwasertyb uwzględniany w ramach różnych terapii skojarzonych, a w przeglądzie *Zhang 2023* – grupa inhibitorów PI3K/AKT/mTOR (w tym kapiwasertyb) jako leczenie dodane do fulwestrantu. W opracowaniach *Han 2022* i *Xu 2022* skupiano się na dwóch grupach leków celowanych: inhibitorach CDK4/6 i inhibitorach PI3K/AKT/mTOR, a w przeglądach *Brandão 2020* i *Shao 2024* porównywano różne terapie stosowane w leczeniu HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi. Jednak, w każdym spośród wymienionych przeglądów systematycznych jako jedną z ocenianych interwencji uwzględniono kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem.

Do każdego przeglądu systematycznego uwzględnionego w analizie włączone zostało 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* (badanie uwzględniono w niniejszym raporcie i opisano szczegółowo kolejnym rozdziale). W przeglądzie *Abushanab 2023* wspomniano dodatkowo

o doniesieniu konferencyjnym prezentującym wstępne wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy – *CAPItello-291*, stanowiącego najważniejsze źródło dowodów w niniejszej analizie klinicznej. Jednak przeglądy *Abushanab 2023*, *Brandão 2020*, *Han 2020*, *Shao 2024*, *Xu 2022* i *Zhang 2023* opracowano przed opublikowaniem wyników badania *CAPItello-291* i próba nie została uwzględniona w żadnym spośród wymienionych opracowań.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Na potrzeby własnej analizy klinicznej ekstrahowano dane dla kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestran-tem stosowanego w populacji docelowej (jak zaznaczono powyżej, w przypadku danych dot. bezpieczeństwa dopuszczano wyniki dla CAPI+FULV stosowanego w szerszej populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, obejmującej zarówno chorych z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, jak i chorych bez zmian w obrębie szlaku *AKT*). Jednak w przeglądach *Brandão 2020* i *Han 2020* nie odnaleziono żadnych wyników istotnych dla niniejszej analizy klinicznej, wskazanych do ekstrakcji. Dodatkowo, w obu opracowaniach oceniano różnorodne terapie, nie skupiając się w opisie na kapiwasertybie jako na odrębnej interwencji i nie prezentujących nowych wniosków, możliwych do uwzględnienia w niniejszej analizie klinicznej. W związku z powyższym, przeglądy *Brandão 2020* i *Han 2020* mają znaczenie uzupełniające i wspierające dla pozostałych włączonych przeglądów. Odstąpiono zatem od ich pełnego opisu, uwzględniającego przedstawienie szczegółowej charakterystyki opracowań w postaci tabelarycznej oraz ocenę jakości według AMSTAR-2 – przedstawiono jedynie ich krótkie podsumowanie w dalszej części rozdziału.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą [kluczowe pytania dla PS bez metaanalizy: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14] (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Abushanab 2023</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Shao 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Xu 2022</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Zhang 2023</i>	+	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem po jednym krytycznym ograniczeniu w przeglądach systematycznych *Abushanab 2023*, *Shao 2024* i *Xu 2022*, otrzymały one niską ocenę wiarygodności. Trzy takie krytyczne ograniczenia zidentyfikowano w opracowaniu *Zhang 2023*, dlatego jako wiarygodność oceniano jako krytycznie niską.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestranem 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.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Abushanab 2023 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa kapiwasertybu w leczeniu pacjentów z nowotworami litymi na podstawie badań RCT. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: zadeklarowano brak źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Web of Science, ScienceDirect, the Cochrane Library, Springerlink, clinicaltrials.gov (do lipca 2022) Nie podano słów kluczowych ani kwerend wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe. - Oceniana populacja: pacjenci z rozpoznany nowotworem litym - Oceniana interwencja: kapiwasertyb (AZD5363) w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego stosowany równolegle z kontrolą placebo - Punkty końcowe: PFS, AEs, OS, PFS lub OS oceniane wśród pacjentów ze zmianą w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN, PFS lub OS oceniane wśród pacjentów bez zmiany w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN, - Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Niska wiarygodność	4 badania RCT, w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>FAKTION</i> (Howell 2022)	Wyniki badania <i>FAKTION</i>¹, porównanie CAPI+FULV vs PBO+FULV: <u>Ocena skuteczności – podgrupa ze zmianą w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN:</u> - PFS, HR = 0,35 (95% CI: 0,20; 0,61) - OS, HR = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,77) <u>Ocena bezpieczeństwa – populacja ogólna:</u> - Zakończenie leczenia z powodu toksyczności/AEs: 8/69 vs 0/71, RR = 17,49 (95% CI: 1,03; 297,23) - Biegunka (bez względu na stopień nasilenia): 57/69 vs 25/71, RR = 2,35 (95% CI: 1,68; 3,28) - Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia): 41/69 vs 42/71, RR = 1,00 (95% CI: 0,76; 1,32) - Nudności (bez względu na stopień nasilenia): 39/69 vs 36/71, RR = 1,11 (95% CI: 0,82; 1,52) - Wymioty (bez względu na stopień nasilenia): 28/69 vs 15/71, RR = 1,92 (95% CI: 1,13; 3,27) - Biegunka 3-5 stopnia: 10/69 vs 3/71, RR = 3,43 (95% CI: 0,99; 11,94) - Zmęczenie 3-5 stopnia: 1/69 vs 3/71, RR = 0,34 (95% CI: 0,04; 3,22) - Nudności 3-5 stopnia: 0/69 vs 0/71 - Wymioty 3-5 stopnia: 2/69 vs 0/71, RR = 5,14 (95% CI: 0,25; 105,22)	Terapia kapiwasertybem jest obiecującą opcją leczenia dla pacjentów z wybranymi nowotworami litymi. Wśród pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego terapia kapiwasertybem w skojarzeniu z docetakselem i prednizolonem, fulwestranem lub paklitakselem istotnie wydłuża PFS i OS, przy uwzględnieniu podgrup wyróżnionych w zależności od obecności zmian w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN istotną korzyść z terapii kapiwasertybem obserwowano nadal jedynie w przypadku analizy OS w populacji chorych ze zmienionym szlakiem AKT. Istotnym ograniczeniem podstawowej wersji analizy jest uwzględnienie mieszanej populacji, obejmującej chorych z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
				W populacji pacjentów z rakiem piersi ze zmienionym szlakiem PIK3CA/AKT1/PTEN kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem lub paklitaksellem wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem odpowiednich komparatorów w odniesieniu do OS i PFS. Wśród chorych z rakiem piersi bez zmian w obrębie szlaku AKT nie wykazano istotnej przewagi terapii kapiwasertybem nad komparatorem. Podczas stosowania kapiwasertybu należy zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii, podczas jego stosowania obserwowane jest wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu toksyczności. W celu zweryfikowania wniosków niniejszego przeglądu, wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań, uwzględniających populacje chorych o większej liczebności.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Shao 2024 Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w pierwszej oraz drugiej i kolejnych liniach leczenia HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi u kobiet po przebytej menopauzie. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Embase, <u>Przeszukano abstrakty z konferencji</u> <i>the European Society for Medical Oncology, the American Society of Clinical Oncology, the San Antonio Breast Cancer Symposium, Chinese Society of Clinical Oncology</i>. Poszukiwano badań opublikowanych pomiędzy listopadem 2007 i listopadem 2022. Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. - Oceniana populacja: kobiety z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi, po przebytej menopauzie - Oceniana interwencja (oraz komparator): chemioterapia, terapia endokrynologiczna, leczenie celowane stosowane w monoterapii oraz leczenie skojarzone terapią endokrynologiczną i leczeniem celowanym - Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, AEs (AEs bez względu na stopień nasilenia, AEs 3-5 stopnia, AEs prowadzące	W analizie terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia uwzględniono 17 badań RCT, w analizie terapii stosowanych w drugiej i kolejnych liniach leczenia uwzględniono 27 badań RCT. Spośród włączonych badań, 1 próba dla CAPI+FULV spełniała kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>FAKTION</i> (Howell 2022) ^	Wyniki badania <i>FAKTION</i>, porównanie CAPI+FULV vs FULV: <u>Ocena bezpieczeństwa, populacja ogólna:</u> - AEs 3-5 stopnia: 65,22% vs 50,00%, - AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 2,90% vs 1,43%² - Toksyczność hematologiczna: niedokrwistość: 4% vs 3%, zmniejszenie liczby neutrofilów: 11% vs 12% - Toksyczność hematologiczna 3-5 stopnia: niedokrwistość: 0% vs 3% - Toksyczność nie-hematologiczna: biegunka: 81% vs 35%, wysypka: 52% vs 18%, hiperglikemia: 42% vs 14% - Toksyczność nie-hematologiczna 3-5 stopnia: nadciśnienie: 32% vs 24%, wysypka: 20% vs 0%, biegunka: 14% vs 4% Wyniki NMA, uwzględniającej terapię drugiej i kolejnych linii leczenia <u>Analiza w podgrupach – pacjenci z mutacją PIK3CA, porównanie CAPI+FULV vs FULV:</u> - PFS, HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03) <u>Porównanie częstości występowania AEs (dane dla CAPI+FULV):</u> - AEs 3-5 stopnia: OR = 0,9 (95% CI: -1,2; 3,0) - AEs prowadzące do zgonu: OR = 0,9 (95% CI: -1,9; 4,4)²	W pierwszej linii leczenia większą skuteczność wykazuje leczenie skojarzone inhibitorem CDK4/6i z inhibitorem aromatazy lub selektywnym negatywnym regulatorem receptorów estrogenów. Takie leczenie jest związane z wyższym ryzykiem występowania AEs w porównaniu do monoterapii inhibitorem CDK4/6, jednak częste występowanie neutropenii i leukopenii jest odpowiednio opatowywane w praktyce klinicznej. W kolejnych liniach leczenia wysoką skuteczność wykazuje leczenie skojarzone inhibitorem CDK4/6 z selektywnym negatywnym regulatorem receptorów estrogenów, dołączenie do schematu leczenia inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych oferuje dodatkowe korzyści. istnieją pewne różnice w zakresie skuteczności analizowanych terapii w zależności od wybranych cech

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do zgonu) Rodzaj badań: badania RCT II lub III fazy <u>AMSTAR 2</u>: Niska wiarygodność			klinicznych choroby oraz wybranych zmian molekularnych. Wśród pacjentów z mutacją PIK3CA wykazano istotną przewagę leczenia fulwestranem z kapiwasertybem lub alpelisymbem względem monoterapii fulwestranem w zakresie PFS.
Xu 2022 Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 i inhibitorów PI3K/AKT/mTOR w leczeniu kobiet, z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: nie podano źródła finansowania przeglądu, zadeklarowano brak konfliktów interesów wynikających z zależności finansowych	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Embase, the Cochrane Library, clinicaltrials.gov (do 23 listopada 2021). <u>Przeszukano abstrakty z konferencji</u>: American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, San Antonio Breast Cancer Symposium, Chinese Society of Clinical Oncology Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Oceniana populacja: pacjenci z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi	28 badań RCT, w tym 1 badanie dla CAPI+FULV spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>FAKTION</i> (Jones 2020) ^	Wyniki NMA <u>Ocena bezpieczeństwa</u>: - Nudności (bez względu na stopień nasilenia), porównanie ALPE+ET vs CAPI+ET, OR = 2,6 (95% CI: 0,72; 11) - Podwyższenie aktywności ALT (bez względu na stopień nasilenia), porównanie CAPI+ET vs ref.3, OR = 1,0 (95% CI: 0,30; 3,4) - Podwyższenie aktywności AST (bez względu na stopień nasilenia), porównanie CAPI+ET vs ref.3, OR = 0,36 (95% CI: 0,097; 1,3) - Biegunka (bez względu na stopień nasilenia), porównanie CAPI+ET vs ref.3, OR = 4,8 (95% CI: 1,5; 16) - Hiperglikemia (bez względu na stopień nasilenia), porównanie CAPI+ET vs ref.4, OR = 3,6 (95% CI: 0,56; 23)	Zarówno inhibitory PI3K/AKT/mTOR, jak i inhibitory CDK4/6 stosowane w skojarzeniu z leczeniem endokrynnym wykazują przewagę nad leczeniem endokrynnym w monoterapii w zakresie PFS i OS. Wyniki zbiorczych analiz wskazywały, że korzyści ze stosowania inhibitorów CDK4/6 mogą być większe niż efekty leczenia inhibitorami PI3K/AKT/mTOR., jednak przy podziale na poszczególne linie leczenia nie obserwowano wyraźnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami leków.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	- Oceniana interwencja: schematy leczenia uwzględniające inhibitory CDK4/6 lub inhibitory PI3K/AKT/mTOR - Punkty końcowe: ocena przeżycia - Rodzaj badań: badania RCT II lub III fazy <u>AMSTAR 2</u>: Niska wiarygodność			Autorzy zwracają uwagę, że te rozbieżności mogą wynikać z heterogeniczności badań, wynikającej z faktu, że inhibitory PI3K/AKT/mTOR są częściej stosowane na późniejszych etapach leczenia raka piersi. W związku z tym, ogólna skuteczność obu porównywanych grup leków jest najprawdopodobniej porównywalna, a inhibitory PI3K/AKT/mTOR mogą być korzystne także na wcześniejszych etapach leczenia zaawansowanego raka piersi. Inhibitory CDK4/6 i inhibitory PI3K/AKT/mTOR różnią się pomiędzy sobą profilem charakterystycznych zdarzeń niepożądanych. W celu bardziej wiarygodnego porównania inhibitorów PI3K/AKT/mTOR z inhibitorami CDK4/6 wskazane jest przeprowadzenie dużych badań z randomizacją, bezpośrednio porównujących analizowane interwencje.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Zhang 2023 Celem przeglądu jest ocena wpływu dodania inhibitorów PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu na skuteczność leczenia endokrynologicznego u pacjentów, z zaawansowanym HR+/HER2- rakiem piersi. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: nie podano źródeł finansowania przeglądu, zadeklarowano brak konfliktów interesów wynikających z zależności finansowych	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> Przeszukane bazy danych: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Home-ClinicalTrials.gov (do listopada 2022). Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: zaawansowany lub przerzutowy HR+/HER2- rak piersi - Oceniana interwencja: leczenie skojarzone inhibitorem PI3K/AKT/mTOR z fulwestrantem, porównywane z fulwestrantem + placebo - Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, CBR, bezpieczeństwo - Rodzaj badań: prospektywne badania RCT II lub III fazy <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność	9 badań RCT, w tym 1 badanie dla CAPI+FULV spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>FAKTION</i> (Jones 2020)[^]	Wyniki badania <i>FAKTION</i>, porównanie CAPI+FULV vs FULV <u>Ocena skuteczności – podgrupa ze zmianą w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN:</u> - PFS; HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,85) - OS; HR = 0,50 (95% CI: 0,27; 0,93) <u>Ocena bezpieczeństwa – populacja ogólna:</u> - Hiperglikemia; 3/69 vs 0/71, OR = 7,53 (95% CI: 0,38; 148,46) - Wysypka; 14/69 vs 0/71, OR = 37,36 (95% CI: 2,18; 640,04) - Biegunka; 0/69 vs 2/71, OR = 0,20 (95% CI: 0,01; 4,24) Wyniki NMA, porównanie inhibitor AKT⁵ vs FULV: <u>Ocena skuteczności – podgrupa ze zmianą w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN:</u> - PFS, HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,85), heterogeniczność: nie dotyczy⁶, Z = 2,50 (p=0,01) - OS; HR = 0,50 (95% CI: 0,27; 0,93), heterogeniczność: nie dotyczy⁶, Z = 2,20 (p=0,03)	Dodanie inhibitora PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu skutkuje istotnymi korzyściami klinicznymi dla pacjentek po przebyciu menopauzy z HR+, HER2- przerzutowym lub zaawansowanym rakiem piersi i pozwalają na odwrócenie oporności na leczenie endokrynologiczne. W analizie PFS, uwzględniając wyłącznie podgrupę pacjentów ze zmianą w obrębie szlaku AKT obserwowano istotną przewagę leczenia inhibitorem PI3K/AKT/mTOR z fulwestrantem nad monoterapią fulwestrantem, a wyniki były spójne dla obu grup leków, dla których były dostępne dane: inhibitorów PI3K i inhibitorów AKT (jedy-nym inhibitorem AKT uwzględnionym w analizie był kapiwasertyb). W analizie OS, uwzględniając wyłącznie podgrupę pacjentów ze zmianą w obrębie szlaku AKT odnotowano istotną korzyść przy dodaniu do fulwestrantu inhibitora PI3K/AKT/mTOR (analiza

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
				zbiorcza) oraz inhibitora AKT (kapiwasertyb), ale nie inhibitora PI3K. Należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo terapii, ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych obserwowane po dodaniu inhibitorów PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu.

- [^] do przeglądu włączono również jedno badanie dla komparatora ocenianego w niniejszym raporcie – alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem – *SOLAR-1* (próba włączona do niniejszej analizy klinicznej, uwzględniona w porównaniu pośrednim).
- 1 w podstawowych wersjach metaanalizach uwzględniano łącznie dane dla mieszanej populacji, obejmującej chorych z rakiem prostaty (1 badanie) i rakiem piersi (3 badania), a w dodatkowych wariantach ograniczonych do badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z rakiem piersi analizowano łącznie badania oceniające kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (1 badanie) i kapiwasertyb w skojarzeniu z paklitaksellem, który nie stanowił interwencji poszukiwanej w niniejszej analizie (2 badania) w związku z czym nie ekstrahowano wyników tych analiz, a jedyne wyniki istotne dla niniejszej analizy stanowiły dane źródłowe z badania *FAKTION*;
- 2 zgodnie z informacjami podanymi w publikacji przez autorów przeglądu;
- 3 ref.: pabocyklib + terapia endokrynologiczna;
- 4 ref.: inhibitor CDK4/6 + terapia endokrynologiczna.
- 5 jedynym inhibitorem AKT uwzględnionym w porównaniu był kapiwasertyb;
- 6 w metaanalizie uwzględniono jedno badanie dla kapiwasertybu z fulwestrantem porównywanego z fulwestrantem – *FAKTION*.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Celem przeglądu z metaanalizą *Abushanab 2023* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kapiwasertybu w leczeniu pacjentów z nowotworami litymi. Do przeglądu włączano badania z randomizacją, w których ocenianą interwencją był kapiwasertyb (AZD5363) w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego stosowany równolegle z kontrolą placebo. Zgodnie z planem przeglądu, dopuszczano badania, w których ocenianą populację stanowili pacjenci z dowolnym rozpoznany nowotworem litym, a lokalizacja i stopień zaawansowania nowotworu były ograniczone kryteriami selekcji dla poszczególnych badań. Autorzy przeglądu zaplanowali ocenę następujących punktów końcowych: PFS, OS i ocena bezpieczeństwa. Dodatkowo, planowano uwzględnienie analiz PFS i OS dla następujących podgrup: pacjenci ze zmianą w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN oraz pacjenci bez takiej zmiany. Po uwzględnieniu przyjętych przez autorów kryteriów selekcji, do przeglądu włączono cztery badania RCT, w tym 3 badania, do których kwalifikowano chorych z rakiem piersi oraz 1 próbę, w której populację stanowili pacjenci z rakiem gruczołu krokowego. We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie oceniano kapiwasertyb stosowany w ramach leczenia skojarzonego, a w schemacie leczenia uwzględniano również: paklitaksel (2 badania, oceniana populacja: rak piersi), fulwestrant (1 badanie; oceniana populacja: rak piersi) lub docetaksel i prednizolon (1 badanie, oceniana populacja: rak gruczołu krokowego). Jak wspomniano powyżej, jedna spośród prób uwzględnionych w przeglądzie *Abushanab 2023* spełniała również kryteria włączenia do analizy własnej – badanie *FAKTION* (CAPI+FULV vs FULV).

W podstawowej wersji analizy, uwzględniającej mieszaną populację pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego wykazano, że terapia kapiwasertybem w skojarzeniu z docetakselem i prednizolem, fulwestrantem lub paklitakselem istotnie wydłuża PFS i OS w analizowanej populacji. Ze względu na ryzyko wpływu różnic pomiędzy populacjami uwzględnionymi w poszczególnych badaniach, na trafność uzyskanych wyników, przeprowadzono analizę ograniczoną do badań oceniających chorych z rakiem piersi, w której również odnotowano istotną przewagę schematów leczenia zawierających kapiwasertyb nad komparatorami w odniesieniu do PFS i OS. Ponadto, w zaplanowanych analizach dla podgrup chorych ze zmianą w obrębie szlaku PIK3CA/AKT1/PTEN (uwzględniających wszystkie włączone badania lub wyłącznie badania przeprowadzone w populacji chorych z rakiem piersi) również wykazano istotnie wydłużenie PFS i OS w analizowanej populacji podczas stosowania schematów leczenia uwzględniających kapiwasertyb. Z kolei, w wyróżnionej podgrupie chorych bez poszukiwanych zmian genetycznych nie stwierdzono istotnych różnic na korzyść kapiwasertybu. Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy przeglądu stwierdzili, że terapia kapiwasertybem stanowi obiecującą opcję leczenia dla pacjentów z wybranymi nowotworami litymi. Jednak, podczas stosowania kapiwasertybu należy zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii, w tym wyższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu toksyczności.

W przeglądzie *Shao 2024* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w pierwszej oraz drugiej i kolejnych liniach leczenia HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi u kobiet po przebytych menopauzie, za pomocą metaanalizy sieciowej. Wśród ocenianych interwencji uwzględniono chemioterapię, terapię endokrynologiczną i leczenie celowane stosowane jako monoterapia oraz terapię hormonalną w skojarzeniu z leczeniem celowanym. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, włączono 17 badań RCT uwzględnionych następnie w metaanalizie terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia oraz 27 badań RCT uwzględnionych w analizie terapii stosowanych w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Spośród włączonych badań, w 1 próbie ocenianą interwencją był kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem – *FAKTION* (badanie włączono do niniejszego raportu i opisano szczegółowo w kolejnym rozdziale). Ponadto, w przeglądzie uwzględniono jedno badanie dla komparatora, właściwego dla niniejszej analizy, tj. alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem – badanie *SOLAR-1* (badanie włączone do niniejszego raportu, uwzględnione w porównaniu pośrednim). W pozostałych badaniach oceniano interwencje niestanowiące przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej, w tym palbocyklikb + fulwestrant oraz bewacyzumab + letrozol. Zaplanowano przeprowadzenie analiz dla następujących punktów końcowych: OS, PFS, ORR, wybrane parametry dotyczące bezpieczeństwa.

Na podstawie przeprowadzonych analiz, stwierdzono, że w pierwszej linii leczenia największą skuteczność wykazuje terapia skojarzona inhibitorem CDK4/6 z inhibitorem aromatazy lub selektywnym negatywnym regulatorem receptorów estrogenów. Takie leczenie jest związane jednak z wyższym ryzykiem występowania AEs w porównaniu do monoterapii inhibitorem CDK4/6, jednak częste występowanie neutropenii i leukopenii jest odpowiednio opanowywane w praktyce klinicznej. Z kolei, w kolejnych liniach leczenia wysoką skuteczność wykazuje leczenie skojarzone inhibitorem CDK4/6 z selektywnym negatywnym regulatorem receptorów estrogenów, a dołączenie do schematu leczenia inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych oferuje dodatkowe korzyści. Zauważono, że istnieją pewne różnice w zakresie skuteczności analizowanych terapii w zależności od wybranych cech klinicznych choroby oraz wybranych zmian molekularnych. W analizie przeprowadzonej w populacji docelowej niniejszego raportu, tj. wśród pacjentów z mutacją *PIK3CA* wykazano istotną przewagę leczenia fulwestrantem z kapiwasertybem lub alpelisybem względem monoterapii fulwestrantem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Autorzy przeglądu wskazują, że w celu wiarygodnego potwierdzenia najbardziej skutecznej terapii HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi, konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych, w tym prób bezpośrednio porównujących poszczególne nowoczesne terapie.

Celem przeglądu *Xu 2022* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 oraz inhibitorów PI3K/AKT/mTOR stosowanych w leczeniu kobiet, z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi, za pomocą metaanalizy sieciowej. W przeglądzie uwzględniono 28 badań RCT, w tym 1 badanie, w którym ocenianą interwencję stanowił kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem: *FAKTION* (badanie włączone do niniejszej analizy klinicznej) oraz 1 badanie, w którym oceniano komparator właściwy dla analizy własnej – alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem: *SOLAR-1* (badanie włączone do niniejszego raportu, uwzględnione w porównaniu pośrednim). Ogółem, w metaanalizie sieciowej uwzględniono schematy leczenia, zawierające następujące leki: inhibitory CDK4/6 (w tym palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib i dalpicyklib), inhibitory PI3K (w tym: alpelisyb, buparlisib, piktilisib i taselisib), inhibitory AKT (kapiwasertyb) oraz inhibitory mTOR (ewerolimus i wistusertyb). W analizach przeprowadzonych przez autorów przeglądu inhibitory aromatazy, fulwestrant i tamkosalen traktowano łącznie jako „terapię endokrynologiczną”.

Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy przeglądu odnotowali, że zarówno inhibitory PI3K/AKT/mTOR, jak i inhibitory CDK4/6 stosowane w skojarzeniu z leczeniem endokrynologicznym wykazują przewagę nad leczeniem hormonalnym w monoterapii w zakresie wydłużania PFS i OS. Wyniki zbiorczych analiz wskazywały, że korzyści ze stosowania inhibitorów CDK4/6 mogą być większe niż efekty leczenia inhibitorami PI3K/AKT/mTOR. Jednak przy podziale na poszczególne linie leczenia nie obserwowano wyraźnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami leków. Autorzy zwracają uwagę, że obserwowane rozbieżności mogą wynikać z heterogeniczności badań, wynikającej z faktu, że inhibitory PI3K/AKT/mTOR są częściej stosowane na późniejszych etapach leczenia raka piersi. W związku z tym, ogólna skuteczność obu porównywanych grup leków jest najprawdopodobniej porównywalna, a inhibitory PI3K/AKT/mTOR mogą być korzystne także na wcześniejszych etapach leczenia zaawansowanego raka piersi. Ponadto, należy zauważyć, że inhibitory CDK4/6 oraz inhibitory PI3K/AKT/mTOR różnią się pomiędzy sobą profilem charakterystycznych zdarzeń niepożądanych, co może wymagać indywidualnego doboru najbardziej korzystnej terapii dla poszczególnych pacjentów. Według autorów przeglądu, w celu bardziej wiarygodnego porównania inhibitorów PI3K/AKT/mTOR z inhibitorami CDK4/6 wskazane jest przeprowadzenie dużych badań z randomizacją, bezpośrednio porównujących analizowane interwencje.

W przeglądzie z metaanalizą *Zhang 2023* oceniano wpływ dodania inhibitorów PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu na skuteczność leczenia endokrynologicznego u pacjentów z zaawansowanym HR+/HER2- rakiem piersi. Aby zweryfikować hipotezę o przywróceniu wrażliwości na terapię endokrynologiczną po

do dodania do schematu leczenia inhibitora PI3K/AKT/mTOR, poszukiwano prospektywnych badań RCT II lub III fazy oceniających inhibitor PI3K/AKT/mTOR z fulwestrantem w porównaniu do fulwestranu + placebo. Zaplanowano ocenę następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR, CBR, bezpieczeństwo. Ostatecznie, w analizie uwzględniono 9 badań RCT, w tym w 1 badanie, w których oceniano poszukiwaną interwencję, tj. kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem – *FAKTION* (badanie włączone do niniejszego) oraz 1 badanie dla komparatora, właściwego dla niniejszej analizy, tj. alpelisybu z fulwestrantem – *SOLAR-1* (badanie włączone do niniejszego raportu, uwzględnione w porównaniu pośrednim). Ogółem, we włączonych badaniach uwzględniono następujące interwencje: inhibitory PI3K (buparlisib, piktilisib, taselisib i alpelisyb), inhibitory AKT (kapiwasertyb) oraz inhibitory mTOR (sapanisertib, ewerolimus, wistusertyb) stosowane w skojarzeniu z fulwestrantem.

Wyniki zbiorczej metaanalizy wskazywały, że dodanie inhibitora PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu skutkuje istotnym wydłużeniem PFS u pacjentek po przebyciu menopauzy z HR+, HER2- przerzutowym lub zaawansowanym rakiem piersi, a wyniki były spójne dla poszczególnych grup leków, różniących się mechanizmem działania: inhibitorów PI3K, inhibitorów AKT oraz inhibitorów mTOR. W analizie PFS, uwzględniającej wyłącznie podgrupę pacjentów ze zmianą w obrębie szlaku AKT również obserwowano istotną przewagę leczenia inhibitorem PI3K/AKT/mTOR z fulwestrantem nad monoterapią fulwestrantem, a wyniki były spójne dla obu grup leków, dla których były dostępne dane: inhibitorów PI3K i inhibitorów AKT (jedynym inhibitorem AKT uwzględnionym w analizie był kapiwasertyb). Z kolei, w zbiorczej analizie OS odnotowano istotną przewagę inhibitora PI3K/AKT/mTOR z fulwestrantem nad monoterapią fulwestrantem, utrzymującą się przy uwzględnieniu inhibitorów AKT (kapiwasertybu), ale nie inhibitorów PI3K ani inhibitorów mTOR. W analizie OS, uwzględniającej wyłącznie podgrupę pacjentów ze zmianą w obrębie szlaku AKT odnotowano istotną korzyść przy dodaniu do fulwestrantu inhibitora PI3K/AKT/mTOR (analiza zbiorcza) oraz inhibitora AKT (kapiwasertyb), ale nie inhibitora PI3K. Dodatkowo, autorzy przeglądu zwracają uwagę na zwiększone ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych obserwowane po dodaniu inhibitorów PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu, wymagające rozważenia bezpieczeństwa terapii. Ogółem, na podstawie przeprowadzonych analiz, odnotowano, że dodanie inhibitora PI3K/AKT/mTOR do fulwestrantu skutkuje istotnymi korzyściami klinicznymi dla pacjentek po przebyciu menopauzy z HR+, HER2- przerzutowym lub zaawansowanym rakiem piersi i pozwalają na przywrócenie wrażliwości na leczenie endokrynologiczne.

Pozostałe uwzględnione w niniejszej analizie opracowania wtórne stanowiły dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: *Brandão 2020* i *Han 2020*. Celem przeglądu *Brandão 2020* była ocena

skuteczności różnych schematów opartych o terapię endokrynologiczną w populacji pacjentów z zaawansowanym HR+/HER2- rakiem piersi. Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, do przeglądu włączano badania RCT II lub III fazy, w których porównywano schemat leczenia uwzględniający terapię endokrynologiczną z leczeniem hormonalnym stosowanym w monoterapii. Ostatecznie, w opracowaniu uwzględniono 32 badania, w tym 1 badanie oceniające kapiwasertyb z fulwestrantem – *FAKTION*. Autorzy przeglądu przeprowadzili analizy skuteczności dla następujących punktów końcowych: PFS, OS. Zaplanowano również przeprowadzenie analiz w podgrupach wyróżnionych w zależności od wybranych cech molekularnych, w tym mutacji PIK3CA, jednak ze względu na znaczną heterogeniczność włączonych badań, w tym różnice w zakresie wyodrębniania poszukiwanych podgrup, nie wykonano zaplanowanej analizy. W przeglądzie nie uwzględniono zatem żadnych wyników odnośnie skuteczności kapiwasertybu + fulwestrantu w populacji docelowej, tj. 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, a przedstawione przez autorów analizy i wnioski dotyczyły szerszej populacji obejmującej chorych z oraz bez zmian w obrębie szlaku AKT. Z kolei, przegląd *Han 2020* miał na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PI3K/AKT/mTOR i inhibitorów CDK 4/6 w leczeniu kobiet z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi. Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów, poszukiwano badań RCT oceniających leczenie skojarzone terapią endokrynologiczną z inhibitorem CDK4/6 lub inhibitorem PI3K/AKT/mTOR w porównaniu do leczenia hormonalnego stosowanego w monoterapii w poszukiwanej populacji. Do przeglądu włączono ogółem 20 badań., w tym 1 badanie oceniające kapiwasertyb z fulwestrantem – *FAKTION* oraz 1 badanie dla właściwego komparatora, alpelisybu z fulwestrantem – *SOLAR-1*. W ramach analizy skuteczności porównywanych interwencji zaplanowano ocenę PFS i OS, jednak nie przeprowadzono analiz dla podgrupy chorych ze zmianą w obrębie szlaku AKT, w związku z czym nie przedstawiono żadnych wyników (metaanaliz ani danych źródłowych) istotnych dla analizy własnej. Przeprowadzono również analizę bezpieczeństwa (AEs 3-5 stopnia), jednak w publikacji przedstawiono jedynie jej podsumowanie dla grup inhibitorów PI3K/AKT/mTOR oraz inhibitorów CDK4/6, nie wyodrębniając wyników dla kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 21 października 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 126 w Pubmed, 560 w Embase oraz 168 w Cochrane (łącznie 854). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 204.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 650) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 637 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 5;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 15;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 128.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (9), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (190) oraz opracowania wtórne (290). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (13) rekordy, spośród których 2 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie, z uwagi na nieodpowiednią populację oraz brak poszukiwanych punktów końcowych.

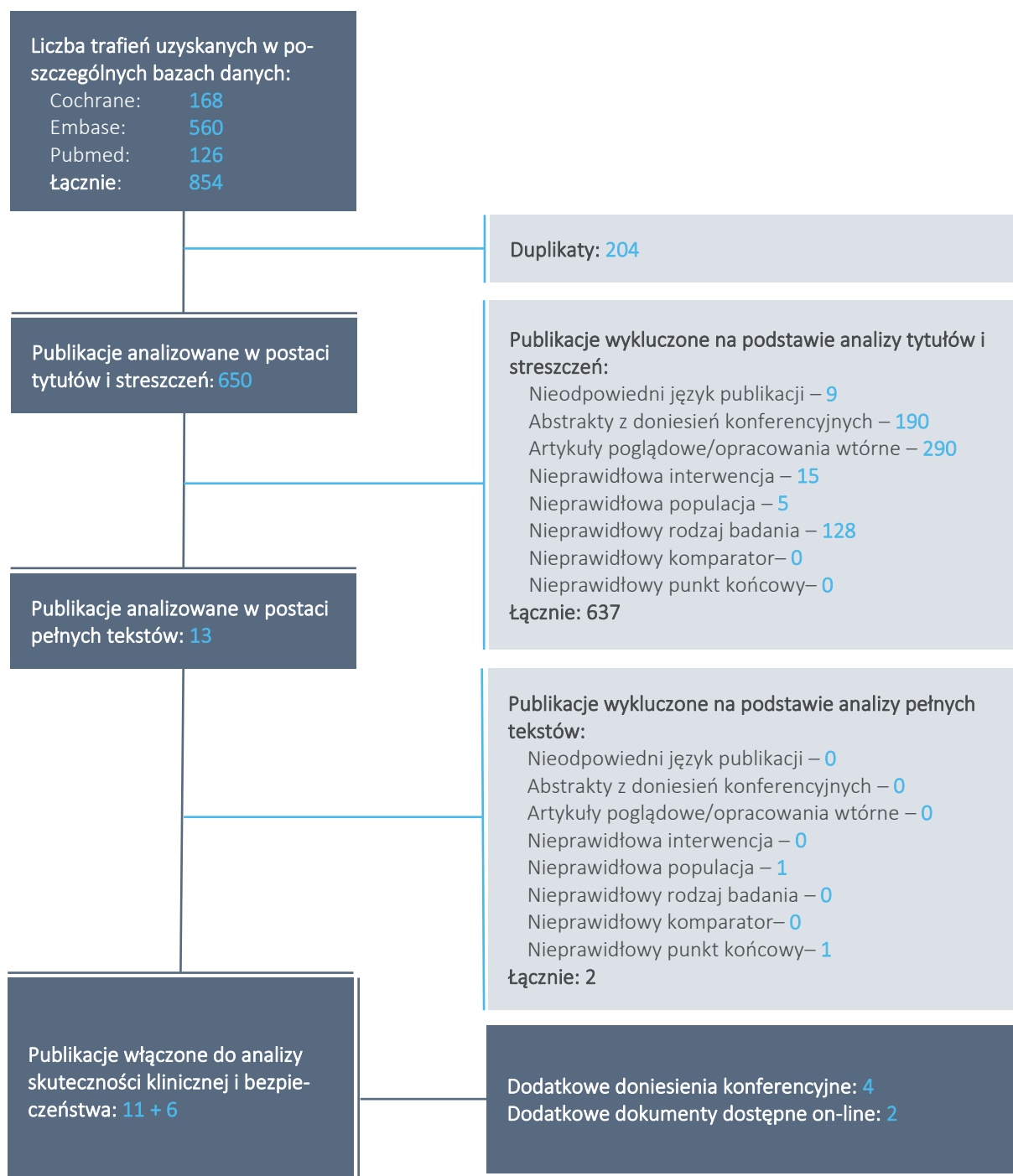
Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 4 abstrakty. Uwzględniono również 2 dokumenty dostępne online przedstawiające raporty EPAR dla organizacji EMA dotyczące ocenianych interwencji. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 9 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 6 pozycji dodatkowych (abstraktów i innych publikacji):

- 3 publikacje *Turner 2023*, *Oliveira 2024* oraz *Rugo 2024* opisujące badanie RCT (badanie rejestracyjne) *CAPItello-291*, w którym porównano schemat kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestranem z terapią samym fulwestranem, dodatkowo uwzględniono doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane dla tego badania: *Howell 2024*, *Rugo 2024a*, *Oliveira 2023* oraz dokument EPAR (*EPAR 2024*);
- 2 publikacje (*Jones 2020*, *Howell 2022*), przedstawiające badanie RCT *FAKTION*, również porównujące schemat kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestranem z terapią samym fulwestranem, dodatkowo uwzględniono doniesienie konferencyjne prezentujące uaktualnione dane dla tego badania: *Jones 2022*;
- 2 publikacje (*Smyth 2020*, *Smyth 2021*) prezentujące wyniki badania bez randomizacji *FTIH*, z pojedynczą grupą leczoną schematem kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestranem;
- 4 publikacje (*André 2019*, *André 2021*, *Ciruelos 2021*, *Rugo 2020*) prezentujące wyniki badania RCT *SOLAR-1* porównującego schemat leczenia alpelisybu skojarzonego z fulwestranem z leczeniem samym fulwestranem (badanie dla komparatora, uwzględnione w celu wykonania porównania pośredniego), dodatkowo wykorzystano również dokument EPAR prezentujący analizy dla alpelisybu (*EPAR Piqray 2020*).

Proces wyszukiwania i analizy badań pierwotnych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Kapiwasertyb + fulwestrant vs fulwestrant + PBO – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *CAPItello-291* to randomizowana próba kliniczna fazy III, obejmująca 708 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ i HER2-, którzy mieli progresję choroby podczas lub po leczeniu hormonalnym inhibitorami aromatazy, z lub bez wcześniejszej terapii inhibitorami CDK4/6. Analiza statusu mutacji ścieżki sygnałowej AKT była przeprowadzana za pomocą testu FoundationOne CDx, opartego na sekwencjonowaniu następnej generacji (NGS). Badanie obejmowało 193 ośrodki w 19 krajach, co pozwoliło na szeroką reprezentację populacji pacjentów. Z kolei *FAKTION* to wcześniejsze badanie fazy II, obejmujące 140 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ i HER2-, którzy mieli progresję choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami aromatazy. W badaniu tym status mutacji ścieżki sygnałowej AKT był analizowany za pomocą technologii digital PCR (dPCR) oraz sekwencjonowania celowanego eksonu, a także NGS i immunohistochemii (IHC) w rozszerzonej analizie biomarkerów. Badanie obejmowało 19 ośrodków w Wielkiej Brytanii.

Populację docelową raportu stanowili chorzy z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT. W badaniu *CAPItello-291* mutacje takie wykryto u 289 (40,8% populacji ogólnej) pacjentów, N=155 w grupie CAPI+FULV i N=134 w grupie PBO+FULV. Grupą odpowiadającą tym chorym w badaniu *FAKTION* było 76 (54% populacji ogólnej) pacjentów z grupy z mutacją ścieżki sygnałowej AKT wykrytą w rozszerzonej diagnostyce (*expanded pathway-altered subgroup*), N=39 w grupie CAPI+FULV i N=37 w grupie PBO+FULV. Ponadto w badaniu tym przedstawiono również wyniki analizy w podgrupie 63 (45% populacji ogólnej) pacjentów z mutacjami wykrytymi za pomocą NGS (*NGS-identified pathway-altered subgroup*), odpowiednio N=31 i N=28, oraz w podgrupie 59 (42% populacji ogólnej) pacjentów z mutacjami wykrytymi zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym (*original pathway-altered subgroup*). We wstępie do wyników analizy skuteczności przedstawiono szerszy opis tych podgrup.

Obydwa badania były prowadzone w wielu ośrodkach, z tym że ośrodki badania *FAKTION* znajdowały się jedynie w Wielkiej Brytanii, podczas gdy badanie *CAPItello-291* prowadzone było na terenie 19 krajów. Sponsorem obydwu badań była AstraZeneca.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań *CAPItello-291* i *FAKTION*; CAPI+FULV vs FULV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CAPItello-291</i> [NCT04305496]	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	DCO 15.08.2022; mediana FU 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 [@]	Tak	Pop. ogólna CAPI+FULV: N=355, PBO+FULV: N=353 Mut. PIK3CA/AKT/PTEN CAPI+FULV: N=155, PBO+FULV: N=134	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	Włączono 193 ośrodki w 19 krajach; 181 wzięło udział w randomizacji	AstraZeneca
<i>FAKTION</i> [NCT01992952]	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	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) [Jones 2020]. 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].	Tak	Pop. ogólna CAPI+FULV: N=69 PBO+FULV: N=71 Mut. PIK3CA/PTEN CAPI+FULV: ¹ N=31, ² N=39, ³ N=34, PBO+FULV: ¹ N=28, ² N=37, ³ N=29	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	19 (Wielka Brytania)	AstraZeneca

@ w dokumencie EPAR 2024 podano medianę okresu obserwacji wynoszącą 14,9 mies. w grupie CAPI+FULV i 14,3 mies. w PBO+FULV;

1 mutacja ścieżki sygnałowej AKT, wykrywana zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym (*original pathway-altered subgroup*);

2 mutacja ścieżki sygnałowej AKT, rozszerzona diagnostyka (*expanded pathway-altered subgroup*);

3 mutacja ścieżki sygnałowej AKT, wykrywana za pomocą NGS (*NGS-identified pathway-altered subgroup*).

Prezentowane w raporcie dane dla badań pochodzą z wielu źródeł, w przypadku badania *CAPItello-291* uzyskane wyniki dotyczą jednej daty odcięcia danych – 15.08.2022, dla mediany okresu obserwacji dla głównej analizy PFS w populacji ogólnej wynoszącej 13,0 miesięcy w grupie CAPI+FULV i 12,7 miesięcy w grupie PBO+FULV. Natomiast dla badania *FAKTION* dostępne są wyniki z pierwszego odcięcia danych – 30.01.2019, dla mediany okresu obserwacji dla głównej analizy PFS wynoszącej 4,9 miesięcy (mediana FU dla analizy przeżycia 13 mies.) oraz dla ocięcia 25.11.2021 z medianą okresu obserwacji wynoszącą 58,5 miesięcy dla CAPI+FULV i 62,3 miesiące dla PBO+FULV. Informacje o źródłach danych dla poszczególnych badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Badanie	Źródło	DCO	Okres obserwacji	Dane
<i>CAPItello-291</i> [NCT04305496]	publikacja Turner 2023	15.08.2022	mediana FU 13,0 mies. (zakres: 0,0-25,0) w grupie CAPI+FULV i	główna publikacja, główne wyniki

Badanie	Źródło	DCO	Okres obserwacji	Dane
	publikacja <i>Rugo</i> 2024		12,7 mies. (zakres: 0,0-22,3) w grupie PBO+FULV dla głównej analizy PFS w populacji ogólnej	zużycie leku, analiza AEs: biegunka, wysypka, hiperglikemia (nasilenie, mediana czasu do wystąpienia, wpływ na redukcję dawki, czasowe wstrzymanie, zakończenie leczenia)
	publikacja <i>Oliveira</i> 2024			analiza PROs
	doniesienie konferencyjne <i>Howell</i> 2024			analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju mutacji
	doniesienie konferencyjne <i>Rugo</i> 2024a			ocena PFS2
	doniesienie konferencyjne <i>Oliveira</i> 2023			analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego leczenia i obecności przerzutów do wątroby
	EPAR 2024			dodatkowe dane
	publikacja <i>Jones</i> 2020	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)	główna publikacja
FAKTION [NCT01992952]	publikacja <i>Howell</i> 2022	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	dojrzałe dane dla OS, uaktualniona analiza PFS
	doniesienie konferencyjne <i>Jones</i> 2022	styczeń 2022	bd.	dojrzałe dane dla OS, uaktualniona analiza PFS

DCO – data odcięcia danych; FU – okres obserwacji.

Badanie *FAKTION* składało się z 4 etapów. Etap pierwszy stanowiła faza 1b z eskalacją dawki, bez randomizacji – etap ten jest nieuwzględniony w niniejszym raporcie. Kolejne etapy – 2 do 4 – stanowiło właściwe podwójnie zaślepienie, randomizowane, stratyfikowane, kontrolowane badanie fazy II porównujące CAPI+FULV vs PBO+FULV. Etapy 2–4 różnią się tylko kwalifikowalnością pacjentów, w szczególności w odniesieniu do aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K. Początkową grupę uczestników zaplanowano włączyć niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/AKT/PTEN. Po rekrutowaniu 40 uczestników ze szlakami PI3K typu dzikiego (20 w każdym ramieniu leczenia) badanie przeszło do etapu 3, w którym przeprowadzano analizę *interim*, w celu określenia, czy CAPI może być korzystny dla uczestników z nowotworem bez cech mutacji tej ścieżki sygnałowej. W tym czasie uczestnicy rekrutowani byli niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/AKT/PTEN. Po przeanalizowaniu danych z etapu 2 kwalifikowalność do etapu 4 zależała od wyników analizy wielkości guza (TSA). W przypadku braku

wyraźnych korzyści ze stosowania CAPI u uczestników z guzami dzikiego typu, wówczas rekrutacja zostanie ograniczona do uczestników z guzami zawierającymi mutacje PIK3CA. Analiza *interim* wykazała, że aktywność leku w grupie bez mutacji przekroczyła wstępnie określony próg, a niezależny komitet monitorujący dane ustalił, że rekrutacja powinna pozostać otwarta dla wszystkich pacjentów, niezależnie od statusu guza.

Tabela 9. Etapy badania *FAKTION*.

Etap	Opis
1	Badanie fazy 1b z eskalacją dawki, nierandomizowane (nieuwzględnione w tej wersji protokołu); obecnie zamknięte.
2	Podwójnie zaślepienie, randomizowane, stratyfikowane, kontrolowane badanie fazy 2 porównujące CAPI+FULV vs PBO+FULV (etapy 2-4). Dawka i schemat CAPI wybrane na podstawie wyniku badania 1 fazy. Etapy 2–4 różnią się tylko kwalifikowalnością pacjentów, w szczególności w odniesieniu do aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K. Badanie fazy 2 jest podzielone na trzy etapy, ponieważ dane przedkliniczne potwierdzają koncepcję, że kapiwasertyb może być bardziej aktywny w nowotworach z aktywacją ścieżki sygnałowej PI3K/AKTPTEN. Badanie jest zaprojektowane w celu przetestowania tej koncepcji w warunkach klinicznych, z zaplanowaną wcześniej analizą okresową (<i>interim</i>) Początkowa grupa uczestników zostanie włączona niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN. Prospektywna analiza ekspresji PTEN i statusu mutacji PIK3CA zostanie przeprowadzona w archiwalnych próbkach guzów i PIK3CA cfDNA w próbkach krwi przed randomizacją w celu ułatwienia stratyfikacji uczestników. Po zrekrutowaniu 40 uczestników ze szlakami PI3K typu dzikiego (20 w każdym ramieniu leczenia) badanie przejdzie do etapu 3.
3	Analiza <i>interim</i> 40 uczestników ze szlakami PI3K typu dzikiego zostanie przeprowadzona przy użyciu protokołu analizy wielkości guza (TSA). Podczas gdy dane z etapu 2 są analizowane w celu przeprowadzenia analizy <i>interim</i> w celu określenia, czy CAPI może być korzystny dla uczestników z guzami typu dzikiego, uczestnicy będą nadal rekrutowani niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN.
4	Po przeanalizowaniu danych z etapu 2 kwalifikowalność do etapu 4 będzie zależeć od wyników TSA. W przypadku wykazania korzyści z dodania CAPI do FULV u osób z guzami typu dzikiego, uczestnicy będą nadal rekrutowani niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN. Jeśli u uczestników z guzami dzikiego typu nie widać wyraźnych korzyści ze stosowania CAPI, wówczas rekrutacja zostanie ograniczona do uczestników z guzami zawierającymi mutacje PIK3CA. Decyzje te będą leżeć w gestii tymczasowego komitetu monitorującego dane (IDMC).

W badaniu *CAPItello-291* równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza (ocena wg z RECIST, wersja 1.1) w całej populacji i wśród pacjentów z guzami ze zmienioną ścieżką AKT (populacja z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, która stanowiła populację docelową niniejszego raportu). W badaniu *FAKTION* pierwszorzędnym punktem końcowym przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza (ocena wg z RECIST, wersja 1.1) w całej populacji, natomiast wyniki u chorych z mutacją genu PIK3CA stanowiły analizę dodatkową (należy jednak zaznaczyć, że status mutacji PIK3CA [typ dziki lub zmutowany] stanowił jeden z czynników stratyfikacji, więc jego rozłożenie pomiędzy grupami było dobrze zbalansowane).

Hipoteza w badaniach zakładała, że uczestnicy leczenia kapiwasertybem i fulwestrantem będą mieli większą medianę przeżycia bez progresji w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo i fulwestrantem – hipoteza wyższości kapiwasertybu (*superiority*).

Wielkość próby *FAKTION* obliczono w oparciu o wynik PFS, zakładając HR wynoszący 0,65, przy mocy statystycznej 90%, jednostronnej wartości alfa 0,20 i całkowitej utracie z obserwacji (*lost to follow-up*) rzędu 10%. Przy założeniu, że szacowane PFS w grupie kontrolnej wyniesie 5,4 miesiąca, łącznie wymagano 98 zdarzeń u 138 uczestników z 18-miesięcznym naborem i 6-miesięcznym minimalnym okresem obserwacji. W przypadku ograniczenia rekrutacji pacjentów do uczestników z mutacjami *PIK3CA*, wymagane byłoby wystąpienie 70 zdarzeń u 98 uczestników, aby zapewnić 90% moc statystyczną wykrycia HR wynoszącego 0,6 na korzyść skojarzenia fulwestrantu z kapiwasertybem.

Badanie *CAPItello-291* było zaprojektowane w taki sposób, aby z wystarczającą mocą oszacować efekt leczenia CAPI+FULV na długość PFS i OS. Całkowitą liczebność populacji oszacowano na 700 pacjentów. Analizę głównego punktu końcowego (PFS) zaplanowano przy około 77% dojrzałości danych w populacji ogólnej (po wystąpieniu 542 zdarzeń progresji lub zgonu) i w populacji ze zmienionym szlakiem AKT (po wystąpieniu 217 zdarzeń), przy założeniu, że 40% populacji będzie miało guza z mutacją szklaku AKT. Błąd wynikający z wielokrotnych porównań kontrolowano w analizie hierarchicznej. Zakładając prawdziwy HR dla PFS wynoszący 0,64 w analizie PFS w obu populacjach, oszacowano, że badanie będzie miało ponad 99% moc statystyczną do wykazania istotnej statystycznie różnicy na korzyść grupy CAPI+FULV w populacji ogólnej (przy dwustronnym poziomie istotności $p < 0,035$) i 91% moc statystyczną w populacji ze zmienionym szlakiem AKT (przy dwustronnym poziomie istotności $p < 0,05$). Analizę OS wyznaczono w analizie *interim* przyjmując wartość $p = 0,0001$. Wartości p wyznaczono metodą O'Briana-Fleminga.

Analizy skuteczności w obydwu badaniach przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, zgodnie z randomizacją. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego (zgodnie z otrzymanym leczeniem).

Obydwa badania były próbami z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i dobrze opisanym przepływem pacjentów, w związku z czym uzyskały najwyższą możliwą ocenę w skali Jadad – 5 punktów. W badaniach zastosowano centralną randomizację komputerową, a chorych przydzielano do grup w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IWRS. W obydwu przypadkach podczas randomizacji wykorzystano czynniki

stratyfikacji celem dobrego zbalansowania populacji w obu grupach. W badaniu *CAPitello-291* czynnikami stratyfikacji była obecność przerzutów do wątroby, wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 i lokalizacja geograficzna. Natomiast w *FAKTION* – status aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K, oporność na wcześniejszą terapię AI (pierwotna lub wtórna), a także obecność choroby mierzalnej. W obydwu badaniach podwójne zaślepienie uzyskano poprzez wprowadzenie placebo o identycznym wyglądzie jak kapiwasertyb. Zaślepieniu podlegali uczestnicy, badacze, personel ośrodka badawczego, sponsor, aż do momentu odblokowania bazy danych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach *CAPitello-291* i *FAKTION*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>CAPitello-291</i> [NCT04305496]	5 (R2;B2;W1)	- Randomizacja przeprowadzona możliwie jak najszybciej po skryningu, w ciągu 28 dni od rozpoczęcia. - Randomizacja do grup w stosunku 1:1, za pomocą systemu IWRS, wygenerowana przez program komputerowy, zawierający standardową procedurę generowania liczb losowych; randomizacja blokowa, o jednakowej liście randomizacyjnej dla wszystkich ośrodków, celem minimalizacji nierównowagi w liczbie pacjentów przypisanych do każdej z grup - Czynniki stratyfikacji: - Przerzuty do wątroby (tak vs nie) - Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 (tak vs nie); Pacjenci mogli otrzymać wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6 w ramach standardowego leczenia lub w ramach badań klinicznych (w tym ostatnim scenariuszu wymagane jest pisemne potwierdzenie otrzymywania danego produktu, a nie placebo, aby umożliwić stratyfikację podczas randomizacji) - Lokalizacja geograficzna: - Region 1: USA, Kanada, Europa Zachodnia, Australia, Izrael - Region 2: Ameryka Łacińska, Europa Wschodnia i Rosja - Region 3: Azja - Kwalifikacja pacjentów przed randomizacją. Rozpoczęcie leczenia zalecane jak najszybciej po randomizacji, najlepiej tego samego dnia. - W przypadku wycofania pacjenta jego kod randomizacji nie jest ponownie wykorzystywany. Brak zastępowania wycofanych pacjentów nowymi uczestnikami. - Kod randomizacji nie powinien zostać złamany, z wyjątkiem nagłych przypadków medycznych, gdy	Podwójne; kapiwasertyb i placebo w postaci powlekanych tabletek o identycznym wyglądzie, umieszczone w identycznym opakowaniu (białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości), celem zapewnienia zaślepienia. Kapiwasertyb i placebo oznaczone unikalnym numerem identyfikacyjnym zestawu (kit ID), który jest powiązany ze schematem randomizacji. Zaślepieniu podlegali uczestnicy, badacze, personel ośrodka badawczego, sponsor, aż do momentu odblokowania bazy danych	Tak

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
		odpowiednie leczenie pacjenta wymaga znajomości randomizacji leczenia. Okolo 700 pacjentów zostanie poddanych randomizacji (1:1): okolo 350 pacjentów zostanie włączonych do każdej grupy		
		- Randomizacja centralna, do grup w stosunku 1:1, za pomocą IWRS, przy użyciu minimalizacji z 20% elementem losowym - Czynniki stratyfikacji: - Status aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K (oceniany na podstawie analizy mutacji PIK3CA w cfDNA i tkance nowotworowej oraz ekspresji PTEN metodą IHC w tkance nowotworowej) - Status mutacji PIK3CA (typ dziki [WT] lub zmutowany) - Ekspresja PTEN (0/1+ w <10% komórek nowotworowych vs >1+ lub ≥10% komórek nowotworowych) - Oporność na wcześniejszą terapię AI (oporność pierwotna lub wtórna) - Oporność pierwotna zdef. jako 1) nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 mies. (tj. 26 tyg.) od zakończenia leczenia adjuwantowego AI lub 2) progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia AI i brak odpowiedzi na leczenie AI w ramach leczenia przerzutowego - Oporność wtórna zdef. jako 1) nawrót choroby po upływie >6 miesięcy (tj. 26 tygodni) od zakończenia leczenia adjuwantowego AI lub 2) progresja choroby po osiągnięciu korzyści klinicznej w trakcie terapii AI w leczeniu MBC - Mierzalna choroba (vs niemierzalna) - Status aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/AKT/PTEN zostanie określony na podstawie analizy genetycznej i IHC cfDNA oraz historycznie uzyskanej tkanki guza; analiza zostanie przeprowadzona w ciągu 10 dni roboczych od otrzymania materiału guza oraz próbek krwi lub osocza. Aby zminimalizować opóźnienie w leczeniu, uczestnicy rozpoczną przyjmowanie fulwestrantu w 1 dniu cyklu 1, a następnie zostaną zrandomizowani przed 15 dniem cyklu 1, w którym to momencie rozpoczną przyjmowanie CAPI lub PBO. Wyniki analizy cfDNA i tkanki guza należy zgłosić przed randomizacją	Podwójne; kapiwasertyb i placebo w postaci powlekanych tabletek o identycznym wyglądzie, umieszczone w identycznym opakowaniu. Zaślepieniu podlegali uczestnicy, badacze, personel ośrodka badawczego, sponsor, aż do momentu odblokowania bazy danych	Tak
FAKTION [NCT01992952]	5 (R2;B2;W1)			

Badanie *CAPItello-291* było prawie 4-krotnie większe niż badanie *FAKTION* – włączono do niego i poddano randomizacji 708 pacjentów, a do drugiego badania 140 pacjentów.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W badaniu *CAPItello-291* spośród 708 pacjentów poddanych randomizacji do dwóch grup – N=355 do CAPI+FULV i N=353 do PBO+FULV, 289 chorych stanowili pacjenci z mutacją PI3K/AKT/PTEN, odpowiednio N=155 i N=134 w obu grupach. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali uwzględnieni w analizie skuteczności, natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali leczenie – N=355 w grupie CAPI+FULV i N=350 w grupie PBO+FULV. W momencie odcięcia danych kilkanaście procent chorych w obu grupach kontynuowało leczenie – odpowiednio 17,7% i 12,3% kontynuowało CAPI i PBO, a 19,2% i 12,0% FULV. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia było wystąpienie radiologicznej progresji choroby, 58,9% w przypadku CAPI i 78,0% w przypadku PBO (w przypadku FULV odpowiednio 64,8% i 78,6%). W momencie odcięcia danych badanie kontynuowało 70,4% chorych w grupie CAPI+FULV i 61,2% w grupie PBO+FULV, pozostali chorzy (29,6% i 38,8%) zakończyli badanie – główną przyczyną był zgon pacjenta, odpowiednio 23,9% i 29,7%. Utrata chorych z obserwacji nie przekroczyła 1%.

Raportowany przepływ chorych w badaniu *FAKTION* był podobny – spośród 140 pacjentów poddanych randomizacji, wszyscy otrzymali przydzielone leczenie (populacji uwzględniona w analizie skuteczności i bezpieczeństwa). W momencie drugiego odcięcia danych [25.11.2021] prawie wszyscy chorzy zakończyli stosowanie CAPI (98,6%) oraz wszyscy zaprzestali stosowania PBO, głównie z powodu klinicznej progresji choroby lub zgonu, odpowiednio 82,6% i 95,8%. Na tym etapie badanie zakończyło 87,0% pacjentów z grupy CAPI+FULV i 97,2% chorych z grupy kontrolnej. Autorzy zaprezentowali również dane dotyczące liczebności chorych z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT uwzględnianych w analizie PFS i analizie OS – szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Parametr	<i>CAPItello-291</i>		<i>FAKTION</i>	
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV
Ramy czasowe badania	02.06.2020 – 13.10.2021		16.03.2015 – 06.03.2018	
Źródło danych	Turner 2023		Howell 2022	
Skryning	901		183	
			38	
niepowodzenie skryningu	193		– nie spełnienie kryteriów włączenia: 34 – odmowa uczestnictwa: 2 – nie podano przyczyny: 2	
Podpisana zgoda i rejestracja			145	
			5	
brak włączenia do badania	–		– niewystarczająca czynność serca: 2 – nieprawidłowa czynność wątroby: 2	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	CAPItello-291		FAKTION	
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV
– rak piersi HER2-dodatni: 1				
Randomizacja (ITT)	Pop. ogólna	708 (100%)	140 (100%)	
	Pop. z mutacją	289 (100%)	76 (100%)	
	Pop. ogólna	355 (100%)	353 (100%)	69 (100%) 71 (100%)
	Pop. z mutacją	155 (100%)	134 (100%)	39 (100%) 37 (100%)
Otrzymanie leczenia	Pop. ogólna	355 (100%)	350 (99,1%)	69 (100%) 71 (100%)
	Pop. z mutacją	155 (100%)	133 (99,2%)	39 (100%) 37 (100%)
Kontynuacja CAPI/PBO	Pop. ogólna	63 (17,7%)	43 (12,3%)	
Zakończenie CAPI/PBO	Pop. ogólna	292 (82,3%)	307 (87,7%)	68 (98,6%) 71 (100%)
– radiologiczna PD	Pop. ogólna	209 (58,9%)	273 (78,0%)	
	Pop. z mutacją	bd.	bd.	
– AEs	Pop. ogólna	44 (12,4%)	6 (1,7%)	8 (11,8%)
– subiektywna PD	Pop. ogólna	16 (4,5%)	17 (4,9%)	
– kliniczna PD lub zgon	Pop. ogólna			57 (82,6%) 68 (95,8%)
– decyzja pacjenta	Pop. ogólna	13 (3,7%)	6 (1,7%)	2 (2,8%)
– inne	Pop. ogólna	10 (2,8%)	5 (1,4%)	
– bd.	Pop. ogólna			3 (4,3%) 1 (1,4%)
Kontynuacja FULV	Pop. ogólna	68 (19,2%)	42 (12,0%)	
Zakończenie FULV	Pop. ogólna	287 (80,8%)	308 (88,0%)	
– radiologiczna PD	Pop. ogólna	230 (64,8%)	275 (78,6%)	
– subiektywna PD	Pop. ogólna	19 (5,4%)	17 (4,9%)	
– decyzja pacjenta	Pop. ogólna	15 (4,2%)	7 (2,0%)	
– AEs	Pop. ogólna	12 (3,4%)	2 (0,6%)	
– inne	Pop. ogólna	11 (3,1%)	7 (2,0%)	
Kontynuacja badania	Pop. ogólna	250 (70,4%)	216 (61,2%)	
Zakończenie badania	Pop. ogólna	105 (29,6%)	137 (38,8%)	60 (87,0%) 69 (97,2%)
– zgon	Pop. ogólna	85 (23,9%)	105 (29,7%)	
– wycofanie pacjenta	Pop. ogólna	17 (4,8%)	27 (7,6%)	
– utrata z obserwacji	Pop. ogólna	3 (0,8%)	3 (0,8%)	
– inne	Pop. ogólna		2 (0,6%)	
Analiza skuteczności	Pop. ogólna	355 (100%)	353 (100%)	69 (100%) 71 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	Pop. ogólna	355 (100%)	350 (99,1%)	69 (100%) 71 (100%)
Uwzględnienie w analizie PFS	Pop. z mutacją		39 (100%)	37 (100%)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr		CAPItello-291		FAKTION	
		CAPi+FULV	PBO+FULV	CAPi+FULV	PBO+FULV
– PD wg RECIST	Pop. z mutacją			28 (71,8%)	34 (91,9%)
– Zgon z powodu PD (liczony jako zdarzenie)	Pop. z mutacją				2 (5,4%)
– Zgon (liczony jako zdarzenie)	Pop. z mutacją			2 (5,1%)	
– Zgon (cenzorowany)	Pop. z mutacją			3 (7,7%)	1 (2,7%)
– Aktywni wg RECIST w momencie zamknięcia bazy danych (cenzorowani)	Pop. z mutacją			2 (5,1%)	
– Utrata z obserwacji (cenzorowani)	Pop. z mutacją			4 (10,2%)	
Uwzględnienie w analizie OS	Pop. z mutacją			39 (100%)	37 (100%)
– Zgon	Pop. z mutacją			25 (64,1%)	32 (86,5%)
– Żywi w trakcie aktywnego okresu obserwacji (cenzorowani)	Pop. z mutacją			10 (25,6%)	2 (5,4%)
– Utrata z obserwacji (cenzorowani)	Pop. z mutacją			3 (7,7%)	2 (5,4%)
– Wycofanie zgody (cenzorowani)	Pop. z mutacją			1 (2,6%)	1 (2,7%)

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
CAPItello-291	PFS (ocena badacza)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	PROs	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	PFS2	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
FAKTION	bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	PFS (ocena badacza)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano komputerową randomizację 1:1 do grup CAPI+FULV i PBO+FULV z użyciem systemu IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu internetowego. Charakterystyka populacji w większości była dobrze zbalansowana między grupami.

W badaniach nie podano informacji o odstępstwach od protokołu. W badaniu *CAPItello-291* przydzieloną w wyniku randomizacji interwencję otrzymały prawie wszyscy chorzy – 100% w grupie CAPI+FULV i 99,1% w grupie PBO+FULV. Natomiast w badaniu *FAKTION* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przydzielone leczenie, ale w niektórych ośrodkach przypadkowo pominięto przeprowadzenie skryningu w 28 przypadkach i poddano randomizacji pacjenta poza zakresem skryningu w 9 przypadkach. Stało się tak pomimo wcześniejszego potwierdzenia spełnienia wszystkich kryteriów kwalifikacji. Przypadki te zostały sprawdzone przez niezależną komisję monitorującą dane (IDMC) przed odślepieniem, a IDMC zalecił przeprowadzenie kolejnej analizy zgodnie z protokołem (oprócz analizy *per-protocol* PP1, również PP2), wykluczając jedynie cztery przypadki niepowodzenia skryningu, które mogłyby potencjalnie wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wyniki badania. W związku z powyższym ryzyko błędu z powodu odstępstw od zaplanowanych interwencji zostało ocenione na niskie w obu badaniach.

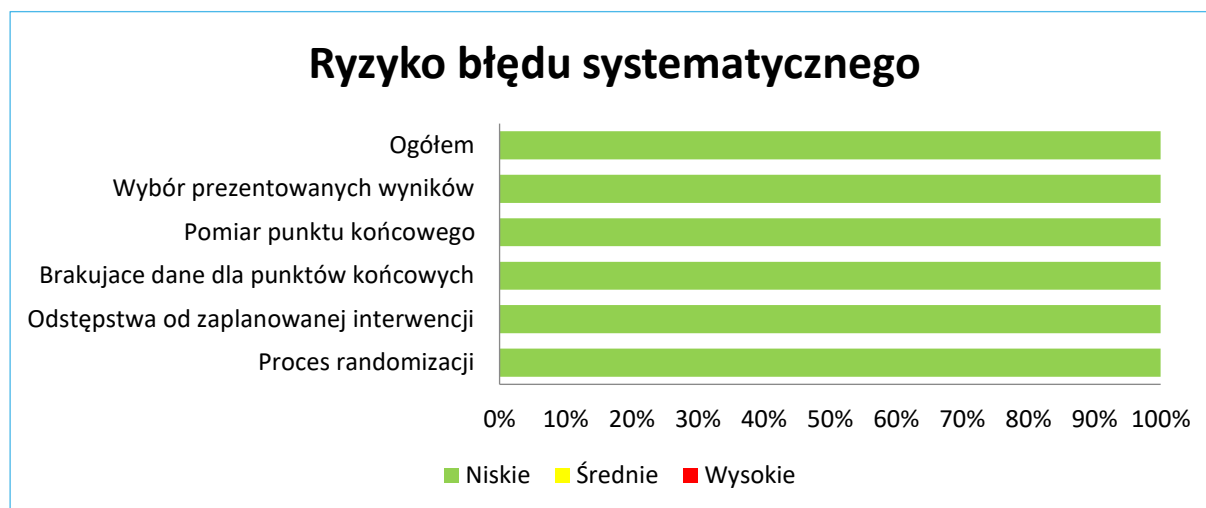
W badaniu *CAPItello-291* odsetek chorych utraconych z obserwacji był bardzo niski, 0,8%. Natomiast w badaniu *FAKTION* nie podano takich danych odnośnie całego badania, lecz wyszczególniono odsetki utraconych chorych z analizy PFS (4 pacjentki z grupy CAPI+FULV, 10,2%) i analizy OS (3 pacjentki z grupy CAPI+FULV i 2 z grupy PBO+FULV, odpowiednio 7,7% i 5,4%).

W badaniach zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci jak i badacze nie byli świadomi podawanych leków. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego

oceniono na niskie także w przypadku subiektywnych punktów końcowych, jak ocena jakości życia na podstawie odpowiednich kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) oraz drugorzędowe punkty końcowe (OS, ORR) również były oceniane były z utrzymaniem zaślepienia stosowanych interwencji wg określonych kryteriów.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań włączano chorych z potwierdzonym zaawansowanym (ABC) lub przerzutowym (MBC), nieoperacyjnym rakiem piersi, z receptorami hormonalnymi (HR+) i HER2-.

Dodatni status receptora estrogenowego (ER+) definiowany był nieco inaczej w badaniach: w badaniu *CAPItello-291* jako $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na ER w badaniu immunohistochemicznym (IHC), a jeśli nie jest dostępny żaden procent – wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$; natomiast w badaniu *FAKTION* jako $\geq 10\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na ER w guzie pierwotnym lub próbce przerzutowej (niezależnie od intensywności barwienia); a w przypadku braku dostępnego wyniku procentowego, wówczas wynik Quicka (Allred) $\geq 4/8$. Dodatkowo w badaniu *CAPItello-291* oceniano status

ekspresji receptora progesteronowego (PgR). Natomiast ujemny status HER2 zdefiniowano w obu badaniach jako intensywność 0 lub 1+ w badaniu IHC lub intensywność 2+ w badaniu IHC i – w *CAPItello-291* – brak dowodów amplifikacji w hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub – w *FAKTION* – amplifikacja genu HER2 musi zostać oceniona metodą FISH/CISH/D-DISH, a stosunek sond HER2 do CEP17 musi wynosić $<2,0$.

W obydwu badaniach włączano pacjentów z chorobą mierzalną lub niemierzalną wg RECIST, przy czym w *CAPItello-291* sprecyzowano, że w przypadku braku mierzalnej choroby musi być obecna ≥ 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).

Pacjenci musieli być wcześniej leczeni terapią hormonalną – włączano chorych z nawrotem lub progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowego leczenia inhibitorami aromatazy (AI) lub z progresją w trakcie leczenia AI podawanego jako linia leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (nie musiała to być ostatnia terapia). Ponadto w badaniu *CAPItello-291* chorzy mogli być wcześniej leczeni inhibitorami CDK4/6, pod warunkiem wystąpienia progresji w trakcie takiego leczenia. Chorzy musieli się kwalifikować do dalszej terapii endokrynologicznej. W badaniu *FAKTION* dopuszczano nie więcej niż 3 linie terapii endokrynologicznej choroby zaawansowanej, a w badaniu *CAPItello-291* maksymalnie 2 takie terapie.

Dopuszczano również wcześniejszą chemioterapię, ale sprecyzowano, że możliwa była maksymalnie tylko 1 linia chemioterapii cytotoksycznej w zaawansowanym/przerzutowym stadium (adiuwantowa i neoadiuwantowa chemioterapia nie są klasyfikowane jako linie chemioterapii dla ABC).

Z badań wykluczano natomiast chorych leczonych wcześniej inhibitorami AKT, PI3K i mTOR. Ponadto w badaniu *CAPItello-291* sprecyzowano, że zabronione było wcześniejsze stosowanie fulwestrantu i innych SERD. Wykluczeniu podlegali również pacjenci stosujący leczenie współistniejące nieodpowiednie do łączenia z lekiem badanym, w tym niektóre powszechnie stosowane leki przeciwwymiotne i statyny.

Chorzy musieli wyrazić zgodę na dostarczenie i przekazanie obowiązkowej próbki guza do centralnego testowania oraz badania genetyczne.

Do badań kwalifikowano dorosłych pacjentów, z oczekiwaną długością życia przynajmniej 12 tygodni, w dobrym ogólnym stanie sprawności, przy czym w badaniu *CAPItello-291* chorzy mieli mieć status ECOG wynoszący 0-1, natomiast w *FAKTION* dopuszczano szerszy zakres – ECOG 0-2. W badaniu

CAPItello-291 mogli uczestniczyć zarówno kobiety jak i mężczyźni, podczas gdy do badania *FAKTION* włączano wyłącznie kobiety. Kolejnym kryterium, względem którego kryteria selekcji różniły się był status menopauzalny – do obu badań włączano kobiety po menopauzie, a w *CAPItello-291* mogły również uczestniczyć kobiety przed menopauzą i okołomenopauzalne (pod warunkiem kwalifikowania się do leczenia agonistą LHRH celem supresji jajników). Natomiast w przypadku pacjentów płci męskiej – muszą stosować antykoncepcję barierową przez cały okres badania (od skryningu) do 2 lat po ostatniej dawce fulwestrantu lub do 16 tygodni po zakończeniu kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później. Włączani pacjenci musieli mieć odpowiednią czynność narządów wewnętrznych, ocenianą na podstawie wartości parametrów laboratoryjnych. Ponadto w badaniu *FAKTION* dopuszczano chorych z dobrze kontrolowaną (wyłącznie za pomocą diety) cukrzycą typu 2 z HbA1c <42 mmol/mol (<8%) i stężeniem glukozy we krwi na czczo <9,3 mmol/l [dopuszczenie w wyniku poprawki do protokołu z 11 czerwca 2015 r.].

Obciążenie chorobowe, które według oceny badacza czyni pacjenta niekwalifikującym się do terapii endokrynologicznej stanowiło kryterium dyskwalifikujące z udziału w badaniach. Wykluczano również osoby z ciężkimi chorobami serca, z aktywnymi niekontrolowanymi infekcjami. Obecność innego nowotworu również stanowiła czynnik uniemożliwiający udział w badaniach (z wyjątkiem określonych przypadków).

Ogółem stan pacjenta oceniali badacze i jeśli uznali, że jego stan zagrażałby jego bezpieczeństwu w trakcie badania lub pacjent nie będzie w stanie przestrzegać procedur, ograniczeń i wymagań badania, wówczas takiego pacjenta nie kwalifikowano do udziału w badaniu. Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem będącym w fazie badań w ciągu ostatnich 30 dni również stanowił czynnik dyskwalifikujący.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe kryteria selekcji do opisywanych badań.

Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Kryteria selekcji	<i>CAPItello-291</i>	<i>FAKTION</i>
Kryteria włączenia		
Charakterystyka jednostki chorobowej	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+ w badaniu, rak piersi musi mieć ekspresję ER z lub bez	- Lokalnie potwierdzony zaawansowany (ABC) lub przerzutowy (MBC) nieoperacyjny rak piersi, ER+, HER2-ujemny - ER+ zdef. jako $\geq 10\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na ER w guzie pierwotnym lub próbce przerzutowej (niezależnie od intensywności barwienia); w przypadku braku

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kryteria selekcji	CAPItello-291	FAKTION
	współekspresji receptora progesteronowego. Dlatego też guzy muszą być: – ER+ zdef. jako $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na ER w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$, – PgR + zdef. jako $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na PGW badaniu IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$; lub PgR- zdef. jako $< 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na PR w IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\leq 2/8$; lub nieznan status receptora progesteronowego, i – HER2-ujemny zdef. jako intensywność 0 lub 1+ w badaniu IHC lub intensywność 2+ w badaniu IHC i brak dowodów amplifikacji w hybrydacji <i>in situ</i> (ISH) ▪ Choroba przerzutowa (MBC) lub miejscowo zaawansowana (ABC) z radiologicznymi 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) ▪ Choroba mierzalna zdef. jako obecność ≥ 1 nienapromieniowanego wcześniej ogniska, które można dokładnie zmierzyć na początku badania (<i>baseline</i>) 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 mieszaną (osteolityczno-sklerotyczną), którą można ocenić za pomocą CT lub MRI; pacjenci z wyłącznie osteosklerotycznymi/osteoblastycznymi zmianami kostnymi w przypadku braku mierzalnej choroby nie kwalifikują się	dostępnego wyniku procentowego, wówczas wynik Quicka (Allred) $\geq 4/8$. – 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. ▪ Choroba przerzutowa (MBC) lub miejscowo zaawansowana (ABC) z radiologicznymi lub obiektywnymi dowodami nawrotu lub progresji ▪ Radiologiczne lub obiektywne dowody kliniczne nawrotu lub progresji w trakcie lub po ostatniej terapii systemowej przed włączeniem do badania ▪ Choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST v1.
Kryteria dotyczące leczenia	▪ 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)	▪ Nawrót w trakcie lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej inhibitorem aromatazy lub (IA) trzeciej generacji (eksemestan, anastrozol lub letrozol) lub progresja w trakcie leczenia IA trzeciej generacji w leczeniu ABC lub MBC. AI nie musi być ostatnim leczeniem bezpośrednio przed rekrutacją.

Kryteria selekcji	CAPitello-291	FAKTION
	▪ ≤2 linie terapii hormonalnej dla nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu. ▪ Jeśli próba zmniejszenia stopnia zaawansowania miejscowo zaawansowanego guza za pomocą terapii hormonalnej została podjęta bez obecności przerzutowego raka piersi (neoadiuwantowa) i guz został operowany, nie liczy się to jako linia terapii dla ABC. Przeciwnie, jeśli guz pozostał nieoperacyjny, leczenie to powinno być uwzględnione jako linia terapii dla ABC. Adiuwantowa terapia hormonalna nie jest uważana za linię terapii dla ABC. Ponadto, zmiana leków w ramach jednej linii terapii w celu ustąpienia toksyczności przy braku progresji choroby NIE liczy się jako nowa linia terapii. ▪ Kwalifikowanie się do terapii fulwestrantem zgodnie z oceną lokalną (badacza)	▪ ≤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. ▪ Kwalifikowalność do dalszej terapii hormonalnej zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego ▪ 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 ▪ ≤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).
Kryteria dotyczące oceny tkanki guza i mutacji	▪ 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),	▪ Dostarczenie najnowszej archiwalnej próbki guza do badania mutacji PIK3CA i PTEN metodą IHC.

Kryteria selekcji	CAPItello-291	FAKTION
	zgodnie z wymaganiami opisanymi w Podręczniku Testowania Diagnostycznego	
		▪ Dostarczenie próbki wyjściowej osocza do badania mutacji PIK3CA na cfDNA
Kryteria demograficzne	▪ Wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii) w momencie podpisania zgody na udział w badaniu	▪ Wiek ≥ 18 lat
	▪ Status ECOG 0 lub 1, bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni	▪ Status ECOG 0-2, bez pogorszenia w ciągu poprzednich 2 tygodni
	▪ Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni	▪ Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	▪ Wystarczająca rezerwa szpiku kostnego lub czynność narządów wykazana przez którekolwiek z poniższych wartości laboratoryjnych: – Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ – Liczba płytek krwi (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$ – Hemoglobina ≥ 9 g/dl ($\geq 5,59$ mmol/l) [każda transfuzja krwi musi być wykonana >14 dni przed oznaczeniem hemoglobiny <9 g/dl ($<5,59$ mmol/l)] – Aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 2,5 \times$ GGN przy braku wykazanych przerzutów do wątroby lub $\leq 5 \times$ GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby – Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (Pacjenci z potwierdzonym zespołem Gilberta mogą być włączeni do badania) ▪ Kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN równocześnie z klirensiem kreatyniny ≥ 50 mL/min (mierzonym lub obliczanym według równania Cockcrofta i Gaulta); potwierdzenie klirensu kreatyniny jest wymagane tylko wtedy, gdy kreatynina jest $\leq 1,5 \times$ GGN	▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych – Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ – Liczba płytek krwi (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$ – Hemoglobina ≥ 9 g/dl – Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $\leq 1,5$ – Potas, wapń [skorygowany o albuminy w surowicy] i magnez w granicach normy dla danej placówki – Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN – Aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 1,5 \times$ GGN [lub $<3,0 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby] – Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN – Glikemia na czczo $<7,0$ mmol/l
		▪ Dopuszczani chorzy z dobrze kontrolowaną (wyłącznie za pomocą diety) cukrzycą typu 2 z HbA1c <42 mmol/mol ($<8\%$) i stężeniem glukozy we krwi na czczo $<9,3$ mmol/l [dopuszczenie w wyniku poprawki do protokołu z 11 czerwca 2015 r.]
		▪ Dozwolony udział kobiet z wcześniejszym nowotworem złośliwym, w remisji od ≥ 5 lat oraz kobietom po obustronnej ooforektomii (w celu zdefiniowania menopauzy) [dopuszczone w wyniku poprawki do protokołu z 27 lutego 2017 r.]
Reprodukcja	▪ Kobiety przed i/lub po menopauzie oraz mężczyźni – Kobiety przed menopauzą (i okołomenopauzalne, tj. te, które nie spełniają kryteriów dla kobiet po menopauzie zdefiniowanych poniżej) mogą zostać włączone do badania, jeśli kwalifikują się do leczenia agonistą LHRH. Pacjentki muszą rozpocząć jednoczesne leczenie agonistą LHRH ≥ 4 tygodnie przed 1 dniem, 1 cyklu [C1D1] i muszą być gotowe kontynuować je przez cały okres trwania badania	▪ Kobiety po menopauzie – Brak miesiączki przez cały czas oraz po terapii AI trzeciej generacji, bez analogu GnRH (np. gosereliny) oraz w trakcie skryningu stężenia estradiolu w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie. Jeśli estradiol mieści się w instytucjonalnych zakresach pomenopauzalnych, ale FSH nie, a pacjentka jest klinicznie pomenopauzalna od ponad 5 lat, pacjentka może

Kryteria selekcji	CAPItello-291	FAKTION
	– Kobiety po menopauzie są definiowane jako: - o w wieku ≥ 60 lat, LUB - o w wieku < 60 lat i bez miesiączki przez ≥ 12 miesięcy po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych/chemioterapii/supresji jajników/tamoksyfenu lub podobnych. U tych pacjentek powinny również zostać potwierdzone stężenia estradiolu w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie, LUB - o udokumentowana nieodwracalna obustronna ooforektomia ▪ Pacjentki przed menopauzą z supresją jajników wywołaną agonistą LHRH powinny wyrazić zgodę na stosowanie 2 form wysoce skutecznych metod akceptowanej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie badania i przez 2 lata po podaniu ostatniej dawki fulwestrantu lub do 16 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później ▪ Pacjenci płci męskiej powinni stosować antykoncepcję barierową (tj. prezerwatywy) od czasu skryningu do 2 lat po ostatniej dawce fulwestrantu lub do 16 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później. Pacjenci płci męskiej, którzy chcą zostać ojcami w przyszłości, powinni zostać poinformowani o konieczności zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Należy zalecić partnerkom stosowanie akceptowanej antykoncepcji w trakcie udziału partnera w badaniu oraz przez 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki fulwestrantu lub do 16 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później.	zostać uznana za kwalifikującą się do badania wg decyzji badacza, LUB – Leczenie wczesnego lub przerzutowego raka piersi AI trzeciej generacji i analogiem GnRH, z przerwaniem stosowania analogu GnRH na ≥ 6 miesięcy oraz brakiem wznowienia miesiączki oraz w trakcie skryningu stężenia estradiolu w surowicy i FSH jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie. – Pacjentki, które otrzymały AI i analog GNRH w skojarzeniu, a następnie przeszły obustronną ooforektomię, są uznawane za kwalifikujące się do badania, jeśli spełniają wszystkie inne kryteria kwalifikowalności.
Inne	▪ Zdolność do pożyczenia doustnych leków ▪ Zdolność do wyrażenia świadomej, pisemnej zgody (ICF, z ang. <i>informed consent form</i>) na udział w badaniu ▪ Zgoda na opcjonalne badania genetyczne i/lub biomarkerowe przed pobraniem próbek – w przypadku odmowy nie wykluczana z innych aspektów badania	▪ Zdolność do wyrażenia świadomej, pisemnej zgody (ICF, z ang. <i>informed consent form</i>) na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia		
Kryteria związane z chorobą	▪ 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	▪ Szybko postępująca choroba trzewna nieodpowiednia do dalszej terapii hormonalnej ▪ Wcześniejsze lub współistniejące nowotwory w jakimkolwiek innym miejscu z wyjątkiem następujących: łagodny rak podstawnomórkowy, łagodny

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kryteria selekcji	CAPItello-291	FAKTION
	odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy, raka skóry niebędącego czerniakiem lub raka endometrium w stadium I)	nisko zróżnicowany rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego, inne skutecznie leczone nowotwory, które były w remisji przez więcej niż 5 lat i są uznane za wyleczone
	▪ 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	▪ 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
	▪ 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	▪ 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) ▪ Wszelkie niewyleczone toksyczności związane z wcześniejszą terapią o nasileniu >1 CTCAE w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu, z wyjątkiem łysienia ▪ 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) 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.
Kryteria związane z wcześniejszym/równoczesnym leczeniem	▪ 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	▪ Wcześniejsze leczenie raka piersi fulwestrantem lub inhibitorami ścieżki sygnałowej PI3K/AKT ▪ Leczenie współistniejące nieodpowiednie do łączenia z lekiem badanym, w tym niektóre powszechnie stosowane leki przeciwwymiotne i statyny. Leczenie kumarynami, takimi jak warfaryna, nie jest dozwolone w badaniu

Kryteria selekcji	CAPItello-291	FAKTION
Współistniejące stany lub choroby	– Jakikolwiek równoczesny lek, który może zakłócać bezpieczeństwo i skuteczność fulwestrantu, na podstawie informacji o przepisywaniu fulwestrantu i lokalnych wytycznych klinicznych	– Jakikolwiek równoczesny lek, który może zakłócać bezpieczeństwo i skuteczność fulwestrantu, na podstawie informacji o przepisywaniu fulwestrantu i lokalnych wytycznych klinicznych
	▪ Przebyta choroba śródmiąszkowa płuc, polekowa choroba śródmiąszkowa płuc, popromienne zapalenie płuc, które wymagało leczenia sterydami, lub jakiegokolwiek dowody klinicznie aktywnej choroby śródmiąszkowej płuc ▪ Jakiegokolwiek z poniższych kryteriów kardiologicznych: – Średni spoczynkowy skorygowany odstęp QT (QTc) >470 ms uzyskany z 3 kolejnych EKG – Jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG (np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok przedsionkowo-komorowy III stopnia) – Jakiegokolwiek czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia QTc lub ryzyko zdarzeń arytmicznych, takie jak niewydolność serca, hipokaliemia, skłonność do <i>torsade de pointes</i>, wrodzony zespół długiego QT, wywiad rodzinny w kierunku zespołu długiego QT lub niewyjaśniona nagła śmierć w wieku <40 lat lub jakiegokolwiek leczenie dodatkowe, o którym wiadomo, że wydłużają odstęp QT – Którykolwiek z następujących zabiegów lub stanów w ciągu ostatnich 6 miesięcy: pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka, stent naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca stopnia ≥2 wg NYHA – Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze – skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi <50 mmHg – Frakcja wyrzutowa serca poza instytucjonalnym zakresem normy lub <50% (w zależności od tego, która wartość jest wyższa, mierzona za pomocą echokardiogramu (lub skanowania akwizycji wielobramkowej [MUGA], jeśli echokardiogram nie może być wykonany lub jest niejednoznaczny) ▪ Klinicznie istotne zaburzenia metabolizmu glukozy zdefiniowane jako któreś z poniższych: – Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca typu 2 wymagająca leczenia insuliną	▪ Przebyta choroba śródmiąszkowa płuc, polekowa choroba śródmiąszkowa płuc, popromienne zapalenie płuc, które wymagało leczenia sterydami, lub jakiegokolwiek dowody klinicznie aktywnej choroby śródmiąszkowej płuc ▪ Jakiegokolwiek z poniższych kryteriów kardiologicznych: – Średni skorygowany odstęp QT (QTc) >470 ms uzyskany z 3 kolejnych EKG (wykonanych w odstępach 1 minuty) – Jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG, np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia – Jakiegokolwiek czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia QTc lub ryzyko zdarzeń arytmicznych, takich jak niewydolność serca, hipokaliemia, potencjał do <i>torsades de pointes</i>, wrodzony zespół długiego QT, rodzinna historia długiego zespołu QT lub niewyjaśniona nagła śmierć poniżej 40 roku życia lub jakiegokolwiek leki współistniejące znane z wydłużania odstępu QT – Przebycie którejkolwiek z poniższych procedur lub stanów w ciągu ostatnich 6 miesięcy: pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka, stent naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność serca wg NYHA stopnia 2 – Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze – skurczowe ciśnienie krwi (SBP) <90 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) <50 mmHg – Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <50%, obliczona za pomocą ECHO lub MUGA. Gdy LVEF% nie można obliczyć na podstawie ECHO, obowiązują następujące zasady: - Jeśli funkcja lewej komory jest prawidłowa, pacjent kwalifikuje się - Jeśli stwierdzono łagodną dysfunkcję lewej komory, pacjent musi mieć wykonane badanie MUGA lub rezonans magnetyczny serca, a LVEF musi wynosić ≥50%, aby pacjent mógł się kwalifikować - Jeśli w ECHO stwierdzono umiarkowaną do ciężkiej dysfunkcję lewej komory, pacjent nie kwalifikuje się do udziału w badaniu ▪ Klinicznie istotne nieprawidłowości metabolizmu glukozy: – Zdiagnozowana cukrzyca typu 1

Kryteria selekcji	CAPitello-291	FAKTION
	– HbA1c $\geq 8,0\%$ (63,9 mmol/mol)	– Stężenie glukozy na czczo [post def. jako brak spożycia kalorii przez ≥ 8 h]: $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) dla pacjentów bez wcześniejszej diagnozy cukrzycy typu 2, $\geq 9,3$ mmol/l (167 mg/dl) dla pacjentów z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2 c. – Hemoglobina glikowana (HbA1C) $\geq 8,0\%$ 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
	▪ Według oceny badacza, jakiegokolwiek dowody ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowanego nadciśnienia, lub aktywnej infekcji, w tym wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C i wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV). Badania przesiewowe w kierunku chorób przewlekłych nie są wymagane	▪ Jakiegokolwiek 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.
	▪ Znane zaburzenia krzepnięcia, takie jak skaza krwotoczna, lub leczenie antykoagulantami uniemożliwiające domięśniowe wstrzyknięcia fulwestrantu lub LHRH (jeśli dotyczy)	
	▪ Oporne nudności i wymioty, zespół złego wchłaniania, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niemożność połknięcia sformułowanego produktu lub wcześniejsza znacząca resekcja jelit, lub inne schorzenie uniemożliwiające odpowiednie wchłanianie kapiwasertybu	▪ Oporne nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania sformułowanego produktu lub wcześniejsza znaczna resekcja jelit, która uniemożliwiałaby odpowiednie wchłanianie kapiwasertybu
	▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu stałego	
	▪ Znany zespół niedoboru odporności	▪ Znany zespół niedoboru odporności
	▪ Nadwrażliwość na substancje czynne lub nieaktywne składniki kapiwasertybu, fulwestrantu i agonistów LHRH (jeśli dotyczy, tj. jeśli w niniejszym badaniu wymagany jest równoczesny agonista LHRH) lub leki o podobnej strukturze chemicznej lub klasie do kapiwasertybu, fulwestrantu lub agonistów LHRH (jeśli dotyczy, tj. jeśli w niniejszym badaniu wymagany jest równoczesny agonista LHRH) w wywiadzie	▪ Nadwrażliwość w wywiadzie na aktywne lub nieaktywne składniki kapiwasertybu lub fulwestrantu
	▪ Dowody demencji, zmieniony stan psychiczny lub jakiegokolwiek stan psychiatryczny, który uniemożliwiałby zrozumienie lub wyrażenie świadomej zgody	▪ Dowody demencji, zmienionego stanu psychicznego lub jakiegokolwiek stanu psychiatrycznego, które uniemożliwiałby zrozumienie lub wyrażenie świadomej zgody

Kryteria selekcji	CAPItello-291	FAKTION
	▪ Jakakolwiek inna choroba, dysfunkcja metaboliczna, wynik badania fizykalnego lub wynik badania laboratoryjnego, który według opinii badacza budzi uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania badania leku, może wpłynąć na interpretację wyników, naraża pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia lub uniemożliwia uzyskanie świadomej zgody	▪ Podwyższona fosfataza alkaliczna (ALP) nie wyklucza, jeśli jest spowodowana obecnością przerzutów do kości lub jeśli w inny sposób czynność wątroby jest uznana za odpowiednią przez badacza ▪ Białkomocz >3+ w analizie paskowej lub $\geq 3,5$ g/24 h lub stosunek białka do kreatyniny w moczu >3,5
Kryteria reprodukcyjne	▪ Kobiety w ciąży (potwierdzone dodatnim wynikiem testu ciążowego) lub kobiety karmiące piersią	
Pozostałe	▪ Wcześniejsza randomizacja w tym badaniu	
	▪ Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku będącego w fazie badań (IMP) podanym w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy	▪ Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem będącym w fazie badań w ciągu ostatnich 30 dni
	▪ Zaangażowanie w planowanie i/lub przeprowadzanie badania (dotyczy zarówno pracowników Astra-Zeneca, jak i personelu w miejscu prowadzenia badania) ▪ Ocena badacza, że pacjent nie powinien uczestniczyć w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, że pacjent będzie przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań badania	▪ Ocena badacza, że pacjent nie powinien uczestniczyć w badaniu, jeśli pacjent prawdopodobnie nie będzie przestrzegał procedur badania, ograniczeń i wymagań ▪ Niezdolność lub niechęć do przestrzegania procedur badania, w tym niezdolność do regularnego przyjmowania doustnych leków

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *CAPItello-291* w wyniku randomizacji włączono 708 pacjentów, spośród których 289 (40,8%) miało mutacje ścieżki sygnałowej AKT. Z kolei do badania *FAKTION* włączono 140 pacjentów, w tym 76 (54,3%) z mutacją.

W obu badaniach przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji ogólnej, a także populacji z mutacjami *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Autorzy obu badań podali, że wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami (w *CAPItello-291* zaznaczono, że również w obrębie populacji z mutacjami).

W badaniach uczestniczyli pacjenci w podobnym wieku – mediana wynosząca od 58 do 62 lata, zakres od ponad 30 do ponad 80 lat. Badanie *CAPItello-291* dopuszczało włączanie kobiet i mężczyzn, jednak

odsetek mężczyzn był niewielki 1,3% (2 mężczyzn w grupie CAPI+FULV). Do badania *FAKTION* włączano tylko kobiety. Około połowę włączonej populacji badania *CAPitello-291* stanowili pacjenci rasy białej, a około 30% rasy żółtej. Natomiast badanie *FAKTION* nie gromadziło danych na temat rasy ani pochodzenia etnicznego. Około 60% populacji w obu badaniach miało bardzo dobry status sprawności, ECOG równy 0, a prawie wszyscy pozostali chorzy mieli ECOG równy 1. Zarówno w badaniu *CAPitello-291* jak i *FAKTION* do grup PBO+FULV włączono po 1 pacjencie o statusie ECOG = 2, przy czym badanie *FAKTION* dopuszczało włączanie takich chorych.

W badaniu *FAKTION* mediana liczby miejsc przerzutów wynosiła 2, ponad 70% pacjentów miało przerzuty umiejscowione w przynajmniej 2 miejscach. Dla badania *CAPitello-291* brak takich danych.

Niemalże u wszystkich chorych w obu badaniach obecny był rak piersi w IV stadium zaawansowania, 97% w *CAPitello-291* i 95% w *FAKTION* (po 1 pacjencie, 3%, w obu badaniach brakowało danych na ten temat), a w badaniu *FAKTION* u jednej pacjentki (3%) rak miał nieoperacyjne stadium III. U chorych z badania *FAKTION* w większości (85% i 84% w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV) był to inwazyjny rak przewodowy. W drugim badaniu nie podano takich informacji.

W badaniu *CAPitello-291* przerzuty jedynie w kościach stwierdzono u kilkunastu procent pacjentów – 16,1% i 11,9% odpowiednio w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV. W badaniu *FAKTION* nie podano takich danych, a ogółem przerzuty w kościach występowały u około 80% pacjentek (87% i 76% w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV). Przerzuty do poszczególnych narządów raportowano u niego odmiennych odsetków pacjentów pomiędzy grupami – ogółem przerzuty do narządów wewnętrznych obecne były u około 70% pacjentów, w badaniu *CAPitello-291* u 66,5% i 73,1%, a w *FAKTION* u 77% i 65% pacjentów w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV. Przerzuty do wątroby raportowano u około 40% pacjentów w badaniu *CAPitello-291* (odpowiednio 45,2% i 39,6%), a w *FAKTION* u 56% chorych z grupy CAPI+FULV i 32% w PBO+FULV. Ponadto w badaniu *FAKTION* podano informacje na temat odsetka chorych z przerzutami w poszczególnych narządach, spośród których oprócz kości i wątroby, często występowały przerzuty do płuc (44% i 46%) raz węzłów chłonnych (36% i 51%).

U przeważającej większości pacjentów obecna była choroba mierzalna – w badaniu *CAPitello-291* u 85,2% i 92,5% pacjentów w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV, a w *FAKTION* u 69% i 70%. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach nie wymagano wyłącznie obecności choroby mierzalnej.

Rak piersi u włączanych pacjentów musiał mieć ekspresję receptora estrogenowego (ER), a dodatkowo w *CAPitello-291* rak mógł wykazywać ekspresję receptora progesteronowego (PgR+) – u około 75%

pacjentów nowotwór miał dodatni status obu receptorów (ER+, PgR+), a u nieco ponad 20% dodatni status miał tylko receptor estrogenowy (ER+, PgR-).

W badaniach uczestniczyli chorzy na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi z radiologicznymi lub obiektywnymi dowodami nawrotu lub progresji. Większość pacjentów wykazywała wtórną oporność na wcześniej stosowane leczenie inhibitorami aromatazy – około 60% w badaniu *CAPitello-291* oraz 62% i 73% w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV badania *FAKTION*. Przeważająca większość pacjentów w badaniu *CAPitello-291* otrzymała wcześniej 1 (69,0% i 59,0% w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV) lub 2 (ok. 20%) linie leczenia zaawansowanego raka piersi, brak leczenia tego stadium zaawansowania choroby raportowano u kilku/kilkunastu procent pacjentów.

W przypadku wcześniejszego stosowania terapii hormonalnych w raku zaawansowanym lub przerzutowym, większość pacjentów otrzymała wcześniej 1 linię leczenia – w *CAPitello-291* 84,5% i 71,6% w grupach CAPI+FULV i PBO+FULV, a w *FAKTION* 56% i 70%; wcześniejsze 2 terapie w *CAPitello-291* otrzymało 7,1% i 13,4% chorych, a w *FAKTION* 2 lub więcej – 28% i 24%; różnica ta może wynikać z odmiennych kryteriów włączenia do badań, gdzie w pierwszym badaniu dopuszczalne było stosowanie wcześniej maksymalnie 2 linii terapii hormonalnej, natomiast w *FAKTION* dozwolone były maksymalnie 3 linie takiego leczenia. Kilka/kilkanaście procent pacjentów w obu badaniach nie otrzymało w ogóle terapii hormonalnej w tym stadium choroby. Jednak wiadomo, że w badaniach uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej terapią hormonalną, tylko mogła ona być również podana w ramach leczenia adjuwantowego. W badaniu *FAKTION* terapię hormonalną jako leczenie adjuwantowe otrzymali prawie wszyscy chorzy – 87% w grupie CAPI+FULV i 95% w grupie kontrolnej; głównie tamoksifen (59% i 62%) lub inhibitory aromatazy (56% i 57%).

Okolo 70% pacjentów z badania *CAPitello-291* było wcześniej leczonych inhibitorami CDK4/6, z czego tylko u niemal wszystkich były one stosowane jako terapia zaawansowanego raka piersi. W badaniu *FAKTION* chorzy nie otrzymywali wcześniej takiego leczenia, ponieważ wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 stanowiło kryterium wykluczające z badania.

W obu badaniach dozwolona była nie więcej niż 1 linia chemioterapii nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu. Adjuwantowa i neoadjuwantowa chemioterapia nie były klasyfikowane jako linie chemioterapii dla ABC – taką chemioterapię otrzymała około połowa pacjentów w obu badaniach. Natomiast chemioterapię w zaawansowanym raku piersi stosowano wcześniej u około 20% pacjentów w obu badaniach.

Wcześniejsze leczenie chirurgiczne raka piersi wykonywane było u ponad 80% chorych w badaniu *FAKTION*. W próbie *CAPitello-291* nie podano danych na ten temat.

Szczegółowe charakterystyki populacji włączonej do obu badań, z mutacją ścieżki sygnałowej AKT, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *CAPitello-291* (Turner 2023) i *FAKTION* (Howell 2022) – populacja z mutacją ścieżki sygnałowej AKT.

Cecha	Badanie	CAPi+FULV	FULV
Liczba chorych			
N	CAPItello-291	155	134
	FAKTION	39	37
Wiek			
Mediana (zakres) [lata]	CAPItello-291	58 (36-84)	60 (34-90)
	FAKTION	60 (46-81); IQR: 55-69	62 (47-73); IQR: 56-68
Płeć			
Kobiety	CAPItello-291	153/155 (98,7%)	134/134 (100 %)
	FAKTION	39/39 (100%)	37/37 (100%)
Mężczyźni	CAPItello-291	2/155 (1,3%)	0
Rasa			
Biała	CAPItello-291	75/155 (48,4%)	76/134 (56,7%)
Azjatycka		48/155 (31,0%)	35/134 (26,1%)
Czarna		2/155 (1,3%)	1/134 (0,7%)
Inna		30/155 (19,4%)	22/134 (16,4%)
Stopień sprawności ECOG			
0	CAPItello-291	93/155 (60,0%)	97/134 (72,4%)
	FAKTION	25/39 (64%)	25/37 (68%)
1	CAPItello-291	62/155 (40,0%)	36/134 (26,9%)
	FAKTION	14/39 (36%)	9/37 (24%)
2	CAPItello-291	0	1/134 (0,7%)
	FAKTION	0	1/37 (3%)
Brak danych	FAKTION	0	2/37 (5%)
Liczba miejsc przerzutów			
Mediana (zakres)	FAKTION	2 (1-5); IQR: 2-3	2 (1-5); IQR: 1-3
1		8/39 (21%)	11/37 (30%)
≥2		31/39 (79%)	26/37 (70%)

Cecha	Badanie	CAPi+FULV	FULV
Umiejscowienie przerzutów			
Jedynie w kościach	CAPi tel lo-291	25/155 (16,1%)	16/134 (11,9%)
Wątroba	CAPi tel lo-291	70/155 (45,2%)	53/134 (39,6%)
	FAKTION	22/39 (56%)	12/37 (32%)
Narządy wewnętrzne	CAPi tel lo-291	103/155 (66,5%)	98/134 (73,1%)
	FAKTION	30/39 (77%)	24/37 (65%)
▪ Mózg	FAKTION	1/39 (3%)	1/37 (3%)
▪ Płuca		17/39 (44%)	17/37 (46%)
▪ Kości		34/39 (87%)	28/37 (76%)
▪ Węzły chłonne		14/39 (36%)	19/37 (51%)
▪ Osierdzie/opłucna		2/39 (5%)	0
▪ Ściana klatki piersiowej lub skóra		0	2/37 (5%)
▪ Trzewia pozostałe		2/39 (5%)	0
Podtyp histopatologiczny			
Inwazyjny rak przewodowy (ductal carcinoma)	FAKTION	33/39 (85%)	31/37 (84%)
Inwazyjny rak zrakikowy (lobular cancer)		2/39 (5%)	5/37 (14%)
Mieszana histologia (przewo- dowy/zrakikowy)		3/39 (8%)	0
Inny		1/39 (3%)	1/37 (3%)
Stadium zaawansowania			
III nieoperacyjny	FAKTION	0	1/37 (3%)
IV		38/39 (97%)	35/37 (95%)
Brak danych		1/39 (3%)	1/37 (3%)
Obecność choroby mierzalnej			
Tak	CAPi tel lo-291	132/155 (85,2%)	124/134 (92,5%)
	FAKTION	27/39 (69%)	26/37 (70%)
Liczba wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi			
0	CAPi tel lo-291	12/155 (7,7%)	20/134 (14,9%)
1		107/155 (69,0%)	79/134 (59,0%)
2		31/155 (20,0%)	29/134 (21,6%)
3		5/155 (3,2%)	6/134 (4,5%)
Status receptora hormonalnego			
ER+, PgR +	CAPi tel lo-291	116/155 (74,8%)	101/134 (75,4%)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Cecha	Badanie	CAPI+FULV	FULV
ER+, PgR -		35/155 (22,6%)	31/134 (23,1%)
ER+, PgR status nieznan		4/155 (2,6%)	2/134 (1,5%)
Status wcześniejszej terapii hormonalnej			
Pierwotna oporność	CAPItello-291	60/155 (38,7%)	55/134 (41,0%)
	FAKTION	15/39 (38%)	10/37 (27%)
Wtórna oporność	CAPItello-291	95/155 (61,3%)	79/134 (59,0%)
	FAKTION	24/39 (62%)	27/37 (73%)
Liczba wcześniejszych terapii hormonalnych zaawansowanego raka piersi [lub przerzutowego]			
0	CAPItello-291	13/155 (8,4%)	20/134 (14,9%)
	FAKTION	6/39 (15%)	2/37 (5%)
1	CAPItello-291	131/155 (84,5%)	96/134 (71,6%)
	FAKTION	22/39 (56%)	26/37 (70%)
2	CAPItello-291	11/155 (7,1%)	18/134 (13,4%)
≥2	FAKTION	11/39 (28%)	9/37 (24%)
Wcześniejsza adjuwantowa terapia hormonalna			
Tak		34/39 (87%)	35/37 (95%)
▪ Tamoksyfen	FAKTION	23/39 (59%)	23/37 (62%)
▪ Inhibitory aromatazy		22/39 (56%)	21/37 (57%)
▪ Hormony uwalniające gonadotropiny		2/39 (5%)	0
▪ Inne		1/39 (3%)	0
▪ Brakujące dane		0	0
Wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6			
Jakiegokolwiek inhibitory CDK4/6	CAPItello-291	113/155 (72,9%)	93/134 (69,4%)
	FAKTION	0	0
▪ Jako neo-/adjuwantowa terapia	CAPItello-291	0/155 (0%)	2/134 (1,5%)
▪ Jako terapia zaawansowanego raka piersi		113/155 (72,9%)	91/134 (67,9%)
Wcześniejsza chemioterapia			
Chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa	CAPItello-291	79/155 (51,0%)	67/134 (50,0%)
	FAKTION	20/39 (51%)	21/39 (57%)
▪ Oparta na antracyklinach	FAKTION	7/39 (18%)	10/39 (27%)
▪ Oparta na taksanach		1/39 (3%)	4/39 (11%)
▪ Antracykliny + taksany		8/39 (21%)	2/39 (5%)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Cecha	Badanie	CAPi+FULV	FULV
▪ Cyklofosfamid, metotrek- sat i fluorouracyl lub ka- pecytabina		2/39 (5%)	4/39 (11%)
▪ Inne		1/39 (3%)	1/39 (3%)
▪ Brakujące dane		1/39 (3%)	0
Chemioterapia zaawansowa- nego raka piersi	CAPitello-291	30/155 (19,4%)	23/134 (17,2%)
	FAKTION	9/39 (23%)	9/37 (24%)
▪ Oparta na kapecytabinie	FAKTION	0	1/37 (3%)
▪ Oparta na taksanach		5/39 (13%)	5/37 (14%)
▪ Oparta na antracyklinach		2/39 (5%)	3/37 (8%)
▪ Skojarzone antracykliny z taksanami		1/39 (3%)	0
▪ Inne		1/39 (3%)	0
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne			
Operacja raka piersi	FAKTION	34/39 (87%)	32/37 (86%)

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Zarówno do badań uwzględnionych w raporcie, *CAPitello-291* i *FAKTION*, jak i do programu lekowego włączano dorosłych chorych na przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego. W programie zaznaczono, że rak musi być uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania). W badaniach uczestniczyli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, spośród których ponad 90% (97% w *CAPitello-291* i 95% w *FAKTION*) miało raka w IV stadium zaawansowania.

W programie lekowym włączano chorych z nowotworami o udokumentowanej ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) $\geq 1\%$. W tym względzie populacja badań RCT nie w pełni odpowiada założeniom PL, ponieważ w badaniach wymagano jedynie obecności ekspresji receptorów estrogenowych. W badaniu *CAPitello-291* oceniano również status receptorów progesteronowych, ale nie stanowił on kryterium decydującego o włączeniu (ekspresja PgR mogła być obecna, ale nie musiała). W badaniu tym około 75% pacjentów miało status ER+ i PgR+, ok. 23% ER+ i PgR-, ok. 2% ER+ i PgR status niezany. Natomiast w badaniu *FAKTION* w ogóle nie sprawdzano statusu receptorów progesteronowych.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Natomiast w przypadku receptora HER2, zarówno w PL jak i badaniach, wymagano udokumentowanego braku nadekspresji w komórkach raka (status receptora HER2-ujemny, oceniany w badaniach histochemicznych).

W programie lekowym, w przypadku kapiwasertybu, wymagana jest udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN. W badaniach RCT obecność takich mutacji nie była obligatoryjna do włączenia, jednak w obydwu próbach wykonywano ocenę obecności takich mutacji. W obydwu badaniach zaprezentowano charakterystyki wyjściowe populacji z mutacjami w genach ścieżki sygnałowej AKT oraz przeprowadzono analizy i zaprezentowano wyniki skuteczności w tej populacji. Co więcej, badanie *CAPitello-291* było zaplanowane w taki sposób, aby mieć wystarczającą moc statystyczną do przeprowadzenia analizy populacji chorych z mutacją szklaku AKT. W badaniu *CAPitello-291* zmiany w genach PIK3CA/AKT1/PTEN obecne były u 289 pacjentów (40,8% populacji ogólnej), a w *FAKTION* – u 76 pacjentów (54% populacji ogólnej). Populacja ta stanowiła populację docelową raportu i, jako główne, przedstawiono wyniki analiz u chorych z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT.

W PL wymagano możliwości uzyskania oceny odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST. W badaniach nie wymagano obecności choroby mierzalnej (w *CAPitello-291* sprecyzowano, że w przypadku braku choroby mierzalnej wymagano ≥ 1 zmiany osteolitycznej lub mieszanej [osteolityczno-sklerotycznej], którą można ocenić za pomocą CT lub MRI), jednak u przeważającej większości włączonej populacji (85,2% w *CAPitello-291* i 92,5% w *FAKTION*) choroba mierzalna była obecna. W obu badaniach przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w takiej populacji – w związku z czym to kryterium PL można uznać za spełnione.

Okolo 60% populacji w obu badaniach miało bardzo dobry status sprawności, ECOG równy 0, a prawie wszyscy pozostali chorzy mieli ECOG równy 1. Zarówno w badaniu *CAPitello-291* jak i *FAKTION* do grup PBO+FULV włączono po 1 pacjencie o statusie ECOG = 2, przy czym badanie *FAKTION* dopuszczało włączanie takich chorych.

Do PL mogą zostać włączone kobiety o statusie pomenopauzalnym (naturalnym lub wywołanym chirurgicznie) oraz przed- lub okołomenopauzalnym (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą LHRH), a także mężczyźni. W badaniu *CAPitello-291* kryteria włączenia dotyczące statusu menopauzalnego były takie same jak w PL – włączano kobiety o statusie przed- i okołomenopauzalnym, po menopauzie, a także mężczyzn. Natomiast do badania *FAKTION* włączano wyłącznie kobiety po menopauzie; mężczyzn nie włączano.

W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6. Nie jest to więcej warunek obligatoryjny, jednak należy zauważyć, że w badaniu *CAPitello-291* dozwolone było wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6 (pod warunkiem wystąpienia progresji w trakcie takiego leczenia) i około 70% pacjentów otrzymało wcześniej takie leczenie (zaprezentowano wyniki analizy PFS w takiej podgrupie chorych).

Analizując zalecany w PL schemat leczenia kapiwasertybem i fulwestrantem należy stwierdzić, że był zgodny ze schematem leczenia stosowanym w badaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna, badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.

Kryteria w programie lekowym (PL)	<i>CAPitello-291</i>	<i>FAKTION</i>
Kryteria kwalifikacji		
Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:	Rak piersi przerzutowy lub nawrót, HER2-ujemny:	Rak piersi przerzutowy lub nawrót, HER2-ujemny:
wiek 18 lat i powyżej	wiek 18 lat i powyżej	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)	- Histologicznie potwierdzony rak piersi, przerzutowy (MBC) lub miejscowo zaawansowany (ABC) 97% włączonych chorych miało raka w IV stadium zaawansowania	- Lokalnie potwierdzony zaawansowany (ABC) lub przerzutowy (MBC) nieoperacyjny rak piersi 95% włączonych chorych miało raka w IV stadium zaawansowania, a 3% w stadium III nieoperacyjnym
udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) $\geq 1\%$	- ekspresja receptora estrogenowego (ER) z lub bez współekspresji receptora progesteronowego (PgR) - ekspresja ER zdef. jako $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na ER w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$ - PgR+ zdef. jako $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na PgR w badaniu IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$; lub PgR- zdef. jako $< 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na PR w IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC	- ekspresja ER zdef. jako $\geq 10\%$ 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) $\geq 4/8$ - nie oceniano ekspresji receptora PgR

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono zależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kryteria w programie lekowym (PL)	CAPitello-291	FAKTION
	≤2/8; lub nieznan status receptora progesteronowego - około 75% pacjentów miało status ER+ i PgR +, ok. 23% ER+ i PgR-, ok. 2% ER+ i PgR status nieznan	
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 <i>in situ</i> (ISH));	HER2-ujemny zdef. jako intensywność 0 lub 1+ w badaniu IHC lub intensywność 2+ w badaniu IHC i brak dowodów amplifikacji w hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH)	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
udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu	- Zgoda na dostarczenie i przekazanie obowiązkowej próbki guza FFPE do centralnego testowania - Zmiany w genach PIK3CA/AKT1/PTEN obecne były u 289 pacjentów (40,8% populacji ogólnej) – przedstawiono wyniki w takiej populacji oraz jej charakterystykę wyjściową	- Dostarczenie najnowszej archiwalnej próbki guza do badania mutacji PIK3CA i PTEN metodą IHC - Zmiany w genach PIK3CA/AKT1/PTEN obecne były u 76 pacjentów (54% populacji ogólnej) – przedstawiono wyniki w takiej populacji oraz jej charakterystykę wyjściową
możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST	- Choroba mierzalna wg RECIST lub ≥1 zmiana osteolityczna lub mieszana (osteolityczno-sklerotyczna), którą można ocenić za pomocą CT lub MRI 85,2% pacjentów z chorobą mierzalną - Przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie	- Choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST v1 92,5% pacjentów z chorobą mierzalną - Przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie
ECOG 0-2	ECOG 0-1	ECOG 0-2

Kryteria w programie lekowym (PL)	CAPitello-291	FAKTION
▪ stan: – 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 – 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; – mężczyźni (należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania kapiwasertybu; ▪ lub mężczyźni.	▪ Kobiety przed i/lub po menopauzie – Kobiety przed menopauzą (i okołomenopauzalne, tj. te, które nie spełniają kryteriów dla kobiet po menopauzie zdefiniowanych poniżej) mogą zostać włączone do badania, jeśli kwalifikują się do leczenia agonistą LHRH. Pacjentki muszą rozpocząć jednocześnie leczenie agonistą LHRH ≥ 4 tygodnie przed 1 dniem, 1 cyklu [C1D1] i muszą być gotowe kontynuować je przez cały okres trwania badania – Kobiety po menopauzie są definiowane jako: - o w wieku ≥ 60 lat, LUB - o w wieku < 60 lat i bez miesiączki przez ≥ 12 miesięcy po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych/chemioterapii/supresji jajników/tamoksyfenu lub podobnych. U tych pacjentek powinny również zostać potwierdzone stężenia estradiolu w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie, LUB - o udokumentowana nieodwracalna obustronna ooforektomia ▪ oraz mężczyźni	▪ Kobiety po menopauzie – Brak miesiączki przez cały czas oraz po terapii AI trzeciej generacji, bez analogu GnRH (np. gosereliny) oraz w trakcie skryningu stężenia estradiolu w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie. Jeśli estradiol mieści się w instytucjonalnych zakresach pomenopauzalnych, ale FSH nie, a pacjentka jest klinicznie pomenopauzalna od ponad 5 lat, pacjentka może zostać uznana za kwalifikującą się do badania wg decyzji badacza, LUB – Leczenie wczesnego lub przerzutowego raka piersi AI trzeciej generacji i analogiem GnRH, z przerwaniem stosowania analogu GnRH na ≥ 6 miesięcy oraz brakiem wznowienia miesiączki oraz w trakcie skryningu stężenia estradiolu w surowicy i FSH jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie. – Pacjentki, które otrzymały AI i analog GnRH w skojarzeniu, a następnie przeszły obustronną ooforektomię, są uznawane za kwalifikujące się do badania, jeśli spełniają wszystkie inne kryteria kwalifikowalności. ▪ Mężczyźni nie byli włączani
W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.	▪ Dozwolone wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6, pod warunkiem wystąpienia progresji w trakcie takiego leczenia ▪ Około 70% pacjentów z badania CAPitello-291 było wcześniej leczonych inhibitorami CDK4/6	▪ Chorzy nie otrzymywali wcześniej takiego leczenia, ponieważ wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 stanowiło kryterium wykluczające z badania
▪ Zalecana maksymalna dobową dawką kapiwasertybu: 800 mg/dobę (codziennie przez 4 dni, następnie przerwa 3 dni w każdym tygodniu, 1 cykl trwa 28 dni).	▪ Kapiwasertyb/placebo podawany doustnie (p.o.) 2x dziennie (BID) w dawce 400 mg, w schemacie 4 dni przyjmowania/3 dni przerwy, każdego 28-dniowego cyklu.	
▪ Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem lub kapiwasertybem: 500 mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc).	▪ Dawka fulwestrantu: 500 mg/dobę, podawany 1 dnia każdego 28-dniowego cyklu, dawka nasycająca w 15 dniu 1 cyklu	
Legenda:		
pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach, losowo przydzielano pacjentów w stosunku 1:1 do otrzymywania doustnego kapiwasertybu [CAPI] (w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 4 dni, po których następowały 3 dni przerwy) plus fulwestrant [FULV] (500 mg, podawany domięśniowo co 28 dni – każdego pierwszego dnia cyklu) lub odpowiadającego placebo [PBO] plus FULV. Jeden cykl zdefiniowano jako 4 tygodnie (28 dni) otrzymywania kapiwasertybu lub placebo.

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (ocenianej wg RECIST, wersja 1.1), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu. Dozwolone było zmniejszenie dawki kapiwasertybu [lub placebo] z 400 mg dwa razy dziennie do 320 mg dwa razy dziennie, a następnie do 200 mg dwa razy dziennie, jeśli było to wskazane. Zmniejszenia dawki lub przerwy w leczeniu (czasowe wstrzymanie) dokonywano w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego związanych ze stosowaniem kapiwasertybu lub placebo lub w przypadku zdarzeń niepożądanych niższego stopnia, jeśli było to klinicznie właściwe. Nie dopuszczano zmniejszenia dawki fulwestrantu (w przypadku toksyczności leczenia, warunkowo dozwolone w badaniu *FAKTION*, do 250 mg, należy to jednak najpierw omówić z głównymi badaczami, ponieważ w badaniach randomizowanych wykazano, że FULV w dawce 250 mg jest mniej skuteczny niż FULV 500 mg). Pacjenci, którzy przegrali stosowanie kapiwasertybu lub fulwestrantu z przyczyn innych niż progresja choroby, mogli nadal przyjmować pozostałe leki. Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby nie jest dozwolona.

W przypadku wystąpienia AEs związanych z leczeniem należy zastosować leczenie wspomagające wg uznania badacza lub czasowo wstrzymać podawanie leku, opóźnić kolejny cykl leczenia lub całkowicie zakończyć leczenie. Maksymalna przerwa w podawaniu CAPI/PBO wynosi 28 kolejnych dni w każdym cyklu leczenia lub między dwoma kolejnymi cyklami.

Po zakończeniu leczenia pacjenci pozostawali w obserwacji pod kątem przeżycia.

W badaniach zabroniona była zamiana (*cross-over*) z placebo na kapiwasertyb.

Tabela 16. Opis interwencji stosowanych w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Parametr	<i>CAPItello-291</i>	<i>FAKTION</i>
Interwencja: CAPI+FULV – kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem		
Truqap® (kapiwasertyb)	z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> , po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii	

Parametr	CAPItello-291	FAKTION
	Kontrola: PBO+FULV – placebo w skojarzeniu z fulwestrantem	
	Kapiwasertyb/placebo podawany doustnie (p.o.) 2× dziennie (BID) w dawce 400 mg, w schemacie 4 dni przyjmowania/3 dni przerwy, każdego 28-dniowego cyklu.	
Dawkowanie leków	–	Kapiwasertyb/placebo rozpoczynany 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.	
	Fulwestrant – dawka nasycająca w 15 dniu 1 cyklu.	
Długość cyklu	28 dni.	
Czas leczenia	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.	
Cross-over	Zabroniona zamiana (cross-over) z placebo na kapiwasertyb.	
	Dozwolona redukcja dawki kapiwasertybu/placebo.	
	Etapy redukcji dawki leku doustnego	
Modyfikacja dawki	Dawka startowa CAPI/PBO	– 400 mg BID
	Poziomy redukcji dawki CAPI/PBO	– Redukcja poziom 1: 320 mg BID
		– Redukcja poziom 2: 200 mg BID
	Fulwestrant	– 500 mg
	Redukcja dawki fulwestrantu nie jest dozwolona.	Redukcja dawki fulwestrantu warunkowo dozwolona: 250 mg.
Modyfikacja leczenia w związku z wyst. AEs	- W przypadku wystąpienia AEs związanych z leczeniem należy zastosować leczenie wspomagające wg uznania badacza lub czasowo wstrzymać podawanie leku, opóźnić kolejny cykl leczenia lub całkowicie zakończyć leczenie. Maksymalna przerwa w podawaniu CAPI/PBO wynosi 28 kolejnych dni w każdym cyklu leczenia lub między dwoma kolejnymi cyklami. Maksymalna przerwa w dawkowaniu CAPI/PBO wynosi 35 dni od planowanego podania FULV. Wszelkie dalsze opóźnienia podania CAPI/PBO i/lub FULV muszą zostać zatwierdzone przez sponsora lub lekarza prowadzącego badanie. Po przerwie w leczeniu pacjent może wznowić leczenie w dniu/tygodniu cyklu, w którym je przerwał. - W przypadku wystąpienia AEs związanych z leczeniem (FULV lub CAPI/PBO), stosuje się leczenie według uznania badacza. W przypadku nudności i wymiotów zalecana jest cyklizyna lub metoklopramid. Aprepitant i haloperidol są dozwolone, ale mogą wchodzić w interakcje z CAPI i należy je stosować ostrożnie. - Zapalenie jamy ustnej i warg występuje bardzo często u pacjentów przyjmujących CAPI, w przypadku jego wystąpienia zaleca się stosowanie płynów do płukania jamy ustnej i kremów na bazie steroidów. - Ponadto w razie wystąpienia AEs można czasowo wstrzymać podawanie danego leku lub zakończyć jego stosowanie całkowicie (wg decyzji badacza). Jeśli podawanie CAPI/PBO jest wstrzymane >28 kolejnych dni, stosowanie CAPI/PBO należy trwale zakończyć. - W przypadku toksyczności związanej z FULV lub gdy występują trudności z podawaniem wstrzyknięć obustronnych, może być dozwolona jednorazowa redukcja dawki FULV do wcześniej zatwierdzonej dawki 250 mg co 28 dni, należy to jednak najpierw omówić z głównymi badaczami, ponieważ w badaniach randomizowanych wykazano, że FULV	

Parametr	CAPItello-291	FAKTION
		w dawce 250 mg jest mniej skuteczny niż FULV 500 mg.
Zakończenie stosowania leku	- Jeśli kapiwasertyb/placebo zostanie przerwany z przyczyn innych niż progresja choroby, pacjent może kontynuować przyjmowanie wyłącznie fulwestrantu według uznania badacza. - Podobnie, jeśli fulwestrant zostanie przerwany z przyczyn innych niż progresja choroby, pacjentka może kontynuować przyjmowanie wyłącznie kapiwasertybu/placebo według uznania badacza. - Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby nie jest dozwolona. - W przypadku zakończenia leczenia, pacjent pozostaje w obserwacji w ramach badania (w miarę możliwości). - Po zakończeniu okresu obserwacji w ramach badania i zakończeniu udziału pacjenta w badaniu nie będzie żadnych dalszych ocen. Jednak dane dotyczące zgonów będą zbierane do końca trwania badania.	
Zgodność z leczeniem (treatment compliance)	Dane dotyczące dawkowania CAPI/PBO zbierane wraz z powodami pominięcia dawki. Pacjenci są zobowiązani do zwrotu butelek z lekiem, których liczba będzie zliczana i udokumentowana (dokumentowanie zużytego i niewykorzystanego leku).	
Leczenie towarzyszące	Wszelkie leki lub szczepionki, w tym leki dostępne bez recepty lub na receptę, witaminy, i/lub suplementy ziołowe, które pacjent przyjmuje w momencie włączenia do badania lub podczas badania, muszą zostać odnotowane wraz z: powodami stosowania, datami podawania, w tym datami rozpoczęcia i zakończenia, informacjami o dawkowaniu, w tym dawka i częstotliwość.	
Leczenie dozwolone	- Dozwolone leczenie LHRH (zgodnie z lokalnymi wytycznymi) - Terapia przeciwwymiotna dla CAPI/PBO nie jest planowana, ale standardowa terapia przeciwwymiotna (w tym antagonisty 5-HT₃) w razie potrzeby może być podawana (profilaktycznie i leczniczo) zgodnie ze standardami lokalnej praktyki ośrodka - Terapia przeciwbiegunkowa w celu objawowego leczenia biegunki, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku toksyczności - Erytropoetyna: pacjenci, którzy już otrzymują erytropoetynę w momencie skryningu, mogą ją kontynuować, pod warunkiem że otrzymują ją od ponad 1 miesiąca w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu. Profilaktycznego podawania erytropoetyny nie należy rozpoczynać w trakcie 1. cyklu badania, ale można je rozpocząć w trakcie lub po 2. cyklu - Transfuzje krwi dozwolone w dowolnym momencie badania [każda transfuzja krwi przed skryningiem musi być wykonana >14 dni przed oznaczeniem hemoglobiny podczas skryningu] - Terapia bisfosfonianami lub denosumabem w leczeniu przerzutów do kości; jednak leki te muszą zostać rozpoczęte przed randomizacją. Modyfikacja schematu leczenia bisfosfonianami lub denosumabem wymaga zgody sponsora lub lekarza prowadzącego badanie - Kortykosteroidy; należy jednak uważnie monitorować poziom elektrolitów i/lub glukozy ze względu na potencjalne zaburzenia metaboliczne związane z kortykosteroidami - W razie konieczności rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej w trakcie przyjmowania badanego leku	- Radioterapia paliatywna celem łagodzenia objawów miejsc ogniskowych - Transfuzje krwi dozwolone w dowolnym momencie badania - GCSF nie należy stosować w profilaktyce wtórnej neutropenii wywołanej CAPI - Terapia bisfosfonianami lub denosumabem w leczeniu przerzutów do kości; jednak leki te muszą zostać rozpoczęte przed randomizacją; po rozpoczęciu badania wprowadzenie takich leków musi zostać omówione z badaczem - Domperidon dozwolony w przypadku nudności i wymiotów, jeśli alternatywy nie są odpowiednie; lek z odpowiednim monitorowaniem potencjalnych AEs - Kortykosteroidy; należy jednak uważnie monitorować poziom elektrolitów i/lub glukozy ze względu na potencjalne zaburzenia metaboliczne związane z kortykosteroidami - Metformina w leczeniu hiperglikemii; należy zachować ostrożność podczas stosowania z CAPI ze względu na hamowanie OCT2 - W razie konieczności rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej w trakcie przyjmowania badanego leku można podać heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) wg decyzji lekarza

Parametr	CAPitello-291	FAKTION
Leczenie niedozwolone	można podać heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) wg decyzji lekarza. LMWH należy tymczasowo przerwać na 12 do 24 godzin przed każdym wstrzyknięciem fulwestrantu, a następnie wznowić po 12 do 24 godzinach (w zależności od konkretnego użytego LMWH). U tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko krwotoku, a badacz powinien zdecydować, czy ryzyko to jest przeważające nad możliwymi korzyściami z kontynuowania leczenia. Zaleca się stosowanie bezpośredniego ucisku na miejsce wstrzyknięcia u tych pacjentów. - W przypadku stosowania leczenia przeciwpłytkowego (kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, kłopidogrel itp.) może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia po wstrzyknięciu domięśniowym. Badacz powinien zdecydować, czy ryzyko to jest mniejsze niż potencjalne korzyści wynikające z kontynuowania leczenia. Zaleca się, aby u tych pacjentów stosować bezpośredni ucisk w miejscu wstrzyknięcia - Opieka wspomagająca i inne leki, które są uważane za niezbędne dla bezpieczeństwa i dobrego samopoczucia pacjentki, mogą być podawane według uznania badacza i odnotowane w dokumentacji - LHRH: Pacjentki przed menopauzą muszą rozpocząć jednocześnie leczenie agonistą LHRH ≥ 4 tygodnie przed dniem 1 cyklu¹, i muszą kontynuować leczenie agonistą LHRH przez cały okres trwania badania. Pacjenci płci męskiej mogą otrzymywać jednocześnie leczenie LHRH, jeśli badacz uzna to za stosowne - Inne leki towarzyszące mogą być podawane zgodnie ze wskazaniami medycznymi. Szczegóły (w tym dawki, częstość, droga oraz daty rozpoczęcia i zakończenia) muszą zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta	- Zabronione leczenie kumarynami, takimi jak warfaryna - Silne inhibitory CYP3A4 nie są zalecane, ponieważ mogą zwiększać narażenie na CAPI: Ketokonazol; Inhibitory proteazy (danoprewir, rytonawir, sakwinawir, indanawir, tapranawir, telaprewir, elwitegrawir, lopinawir, nelfinawir, boceprawir); Kobicistat; Koniwaptan; Nefazodon; Mebefradil; Itrakonazol; Posakonazol; Worykonazol; Klarytromycyna; Telitromycyna; Troleandomycyna - Silne induktory CYP3A4 nie są zalecane, ponieważ mogą zmniejszać narażenie na CAPI: Fenobarbital; Karbamazepina; Fenytoina; Ryfampicyna; Ryfabutyna; Mitotan; Enzalutamid; Dziurawiec; Alfentanyl; Cyklosporyna; Diergotamina; Ergotamina; Fentanyl; Sirolimus; Takrolimus; Atorwastatyna; Lowastatyna; Simwastatyna; Ceriawastatyna; Karbamazepina - Niezalecane łączenie z CAPI leków, które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP2D6: Amitryptylina; Dezypramina; Trymipramina; Doksepina; Atomoksetyna; Metoprolol; Nefazodon; Nebiwołol;

Parametr	CAPItello-291	FAKTION
		Perfenazyna; Tropisetron; Tolterodyna ■ Niezalecane łączenie z CAPI leków wrażliwych na łączone hamowanie CYP3A4 i CYP2D6: Haloperidol; Tramadol
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	■ Inne leki przeciwnowotworowe, inne leki będące w fazie badań i radioterapia, chociaż radioterapia paliatywna w miejscach ogniskowych jest dozwolona (pod warunkiem, że pole promieniowania obejmuje <30% szpiku i nie obejmuje całej miednicy lub kręgosłupa; progresja choroby w kościach musi zostać wykluczona za pomocą odpowiednich badań obrazowych) ■ Należy unikać leków lub suplementów ziołowych, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami/induktorami CYP3A4, ponieważ mogą one zwiększać/zmniejszać ekspozycję, a tym samym wpływać na toksyczność/skuteczność kapiwasertybu ■ Należy unikać leków, o których wiadomo, że są wrażliwe na hamowanie metabolizmu CYP3A4, CYP2C9 i/lub CYP2D6 i/lub transportu MATE1 lub OCT2, a które mają wąskie okno terapeutyczne, lub stosować je ostrożnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie, wymagane jest dodatkowe monitorowanie pod kątem objawów toksyczności związanych ze zwiększoną ekspozycją na substraty ■ Pacjenci nie mogą przyjmować innych leków będących w fazie badań podczas badania ■ Jednoczesne podawanie leków wydłużających odstępy QT jest ograniczone, chyba że jest to konieczne ze względu na leczenie pacjenta. W takim przypadku pacjenta należy uważnie monitorować. ■ Pacjenci muszą zostać poinstruowani, aby nie przyjmowali żadnych leków, w tym suplementów ziołowych i dietetycznych, bez wcześniejszej konsultacji z badaczem	
Leczenie po zakończeniu badania	Po zamknięciu bazy danych pacjenci, którzy w opinii badacza nadal odnoszą korzyści kliniczne z leczenia, mogą nadal je otrzymywać do czasu progresji. Leczenie to będzie nadal dostarczane przez firmę AstraZeneca do czasu dostępności lokalnego komercyjnego dostawcy i programu refundacji lub programu wczesnego dostępu.	—
Przyczyny zakończenia leczenia	Zakończenie leczenia nie jest równoznaczne z zakończeniem udziału w badaniu. W przypadku zakończenia leczenia należy kontynuować obserwację zgodnie z planem. ■ Obiektywna progresja choroby wg RECIT v1.1 ■ Kliniczna progresja choroby/pogorszenie choroby ■ Nieprawidłowe rozpoczęcie leczenia ■ Zajęcie w ciąży ■ Choroba współistniejąca, która według oceny badacza wpłynie w znacznym stopniu na ocenę stanu klinicznego lub będzie przeciwwskazana do dalszego dawkowania ■ Działania niepożądane lub nieakceptowalne	Zakończenie leczenia nie jest równoznaczne z zakończeniem udziału w badaniu. W przypadku zakończenia leczenia należy kontynuować obserwację zgodnie z planem. ■ Decyzja pacjenta ■ Względny bezpieczeństwa w ocenie badacza i/lub sponsora, w tym: hiperglikemia 4 stopnia, ALT lub AST >8 xGGN, lub ALT lub AST >5 xGGN dłużej niż 2 tyg., lub ALT lub AST >3 xGGN i (całkowita bilirubina >2 xGGN lub INR >1,5), lub ALT lub AST >3 xGGN z obecnością zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie brzucha, gorączki, wysypki i/lub eozynofilii (>5%)

Parametr	CAPItello-291	FAKTION
	- toksyczność - Ocena badacza, że kontynuowanie terapii nie jest już bezpieczne dla pacjenta lub nie leży w jego najlepszym interesie - Prośba pacjenta - Poważne nieprzestrzeganie protokołu badania według oceny badacza i/lub sponsora - Kliniczna potrzeba terapii towarzyszącej lub pomocniczej (tj. terapii przeciwnowotworowej niesklasyfikowanej w protokole), która nie jest dozwolona w badaniu - Ogólne lub specyficzne zmiany w stanie pacjenta, które według oceny badacza są niedopuszczalne do dalszego leczenia	- Poważne nieprzestrzeganie protokołu badania według oceny badacza i/lub sponsora - Utrata z obserwacji - Kliniczna progresja choroby - Niezgodność z protokołem leczenia - Nieprawidłowe włączenie, tzn. uczestnik nie spełnia wymaganych kryteriów włączenia/wykluczenia z badania

5.3.1 Zużycie leku

W obydwu badaniach mediana czasu trwania leczenia była dłuższa w grupach CAPI+FULV niż w PBO+FULV, zarówno dla terapii kapiwasertybem/placebo, jak i fulwestrantu. W badaniu *CAPItello-291* mediana czasu leczenia CAPI wyniosła 5,3 miesiąca, a placebo 3,5 miesięcy i były podobne do całkowitego planowanego czasu trwania leczenia (5,4 i 3,6 mies.), wskazując na krótkie okresy wstrzymywania leczenia. Mediana czasu leczenia fulwestrantem wyniosła odpowiednio 5,8 i 3,7 miesięcy. Z kolei w badaniu *FAKTION* mediana okresu leczenia była nieco dłuższa, dla CAPI/PBO wyniosła odpowiednio 7,7 i 4,9 miesięcy, a dla FULV odpowiednio 9,2 i 4,6 miesięcy.

U około 35% pacjentów leczonych CAPI+FULV i około 10% otrzymujących PBO+FULV w badaniu *CAPItello-291* konieczne było czasowe wstrzymanie leczenia z powodu występujących AEs. W badaniu *FAKTION* nie przedstawiono takich danych. Z kolei redukcja dawki CAPI/PBO z powodu AEs konieczna była u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących CAPI+FULV niż PBO+FULV, 19,7% vs 1,7% w badaniu *CAPItello-291*, a w *FAKTION* różnica była jeszcze większa, 41% vs 1%. W badaniu *CAPItello-291* 80,4% pacjentów na końcu 2 cyklu leczenia i 76,2% pacjentów na końcu 11 cyklu otrzymywało kapiwasertyb w dawce 400 mg BID.

W badaniu *CAPItello-291* 13,6% pacjentów zakończyło stosowanie CAPI z powodu AEs, w porównaniu do 2,3% w grupie PBO. W badaniu *FAKTION* odsetek ten wyniósł 12% w grupie CAPI+FULV, w porównaniu do 0 w grupie PBO.

Dane odnośnie zużycia leków w obu badaniach zawiera poniższa tabela.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 17. Zużycie leku; CAPI+FULV vs FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Parametr		CAPItello-291 [^]		FAKTION [*]	
		CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV
Okres obserwacji, mediana [mies.] (populacja ITT)		DCO 15.08.2022; mediana FU 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 [@]		DCO 30.01.2019; mediana FU 4,9 mies. (IQR: 1,6-11,6) dla głównej analizy PFS	
Całkowity planowany czas trwania leczenia, mediana [mies.] (populacja ITT)		CAPI: 5,4 (zakres: 0,1-26,3 [§]); 211,0 pacjento-lat [§]	CAPI: 3,6 (zakres: 0,1-25,0 [§]); 164,2 pacjento-lat [§]	Szacowany czas leczenia: 14 mies., ale w przypadku braku PD możliwa jest kontynuacja terapii	
		FULV: 5,75 (zakres: 0,5-26,3) [§] ; 233,5 pacjento-lat [§]	FULV: 3,68 (zakres: 0,5-25,1) [§] ; 172,0 pacjento-lat [§]		
Czas trwania leczenia, mediana [mies.] (populacja ITT)	CAPI/PBO	5,3 (zakres: 0,1-26,0 [§]); 206,7 pacjento-lat [§]	3,5 (zakres: 0,1-23,6 [§]); 162,2 pacjento-lat [§]	7,7 (IQR: 1,5-13,5)	4,9 (IQR: 2,3-10,6)
	FULV	5,8	3,7	9,2 (IQR: 3,0-14,1)	4,6 (IQR: 2,8-10,5)
	ogółem	138/355 (38,9%) [‡]	43/350 (12,3%)		
Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs	CAPI/PBO	22/355 (6,2%)	36/350 (10,3%)	bd.	bd.
	CAPI/PBO i FULV	124/355 (34,9%)	9/350 (2,6%)		
Redukcja dawki CAPI/PBO z powodu AEs		70/355 (19,7%) [†]	6/350 (1,7%)	28/69 (41%)	1/71 (1%)
Najczęstsze AEs skutkujące redukcją dawki CAPI		bd.	bd.	wysypka (14 [20%]), biegunka (8 [12%]) oraz nudności lub wymioty (3 [4%])	bd.
Zakończenie leczenia z powodu AEs	ogółem	46/355 (13,6%) ^{‡‡}	8/350 (2,3%)		
	CAPI/PBO	33/355 (9,3%)	2/350 (0,6%)	8/69 (12%)	0
	CAPI/PBO i FULV	13/355 (3,7%)	6/350 (1,7%)		
Najczęstsze AEs skutkujące zakończeniem CAPI		bd.	bd.	5 bez i 3 z wcześniejszą redukcją dawki; z tych 8 pacj. wysypkę zgłoszono u 6, biegunkę u 3, a hipoglikemię, nudności, wymioty, owrzodzenia jamy ustnej i pocenie się u 1 każdego	—
Przyjęcie dodatkowej dawki CAPI/PBO, przekraczającej planowaną dawkę i/lub schemat		58/355 (16,3%) [¶]	50/350 (14,3%) [¶]	bd.	bd.
Mediana relatywnej intensywności dawki CAPI		93,8% [§]	99,5 [§]	bd.	bd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	CAPItello-291 [^]		FAKTION [*]	
	CAPi+FULV	PBO+FULV	CAPi+FULV	PBO+FULV
Mediana procentowa rzeczywistej podanej dawki w stosunku do dawki zamierzonej (względna intensywność dawki)	CAPi: 95,3% (78,0%-100,0%), FULV: 100% (100,0%-100,0%) ^{\$}	PBO: 99,7% (96,6%-100,0%), FULV: 100% (100,0%-100,0%) ^{\$}	bd.	bd.

[^] dane z *Rugo 2024*;

^{*} dane z *Jones 2020*;

[@] w dokumencie *EPAR 2024* podano medianę okresu obserwacji wynoszącą 14,9 mies. w grupie CAPi+FULV i 14,3 mies. w PBO+FULV;

^{\$} dane z dokumentu *EPAR 2024*;

[‡] na podstawie danych dotyczących ekspozycji u pacjentów, u których odnotowano czasowe wstrzymanie podawania kapiwasertybu z powodu AEs (n = 137) mediana czasu do pierwszej przerwy wyniosła 16 dni (IQR: 15-44, zakres: 4-527);

[†] na podstawie danych dotyczących ekspozycji u pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie dawki kapiwasertybu z powodu AEs (n = 73) mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wyniosła 35 dni (IQR: 29-56, zakres: 8-253); 75% wszystkich redukcji wystąpiły w ciągu pierwszych 66 dni po rozpoczęciu leczenia;

[¶] mediana czasu do trwałego zakończenia leczenia kapiwasertybem wyniosła 29,0 dni (IQR: 15-53, zakres: 8-417);

[¶] częstotliwość dodatkowych dawek była najwyższa w cyklu 1 (28 pacjentów), a prawie wszyscy ci pacjenci (27/28) przekroczyli określoną dawkę, przyjmując kapiwasertyb/placebo w dniu bez dawkowania, co mogło być konsekwencją czasu potrzebnego pacjentom na dostosowanie się do przerywanego schematu dawkowania; 8/58 pacjentów otrzymało całkowitą dodatkową dawkę >400 mg BID kapiwasertybu w okresie dodatkowego dawkowania, u jednego z tych pacjentów wystąpiło poważne zdarzenie dekomensacji metabolicznej cukrzycowej związane z przekroczeniem określonej dawki.

W dokumencie *EPAR 2024* podano, że aktualizacja danych dotyczących bezpieczeństwa obejmowała dane wszystkich pacjentów, którzy otrzymali lek badany w ogólnej populacji badania *CAPItello-291* z DCO 27 marca 2023 r. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia pozostała taka sama, 5,4 miesiąca w porównaniu z 3,6 miesiąca odpowiednio dla CAPi i placebo, a całkowity czas trwania leczenia wydłużył się o 29,1 całkowitego czasu leczenia dla kapiwasertybu (odpowiednio 211,0 i 240,1 całkowitego roku leczenia w DCO1 i 27 marca 2023 r. DCO) i o 21,9 całkowitego roku leczenia dla placebo (odpowiednio 164,2 i 186,1 całkowitego czasu leczenia).

5.4 Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono następujące dane:

- ze strony badania *CAPItello-291*: wyniki analizy pierwotnej, przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 15 sierpnia 2022 r.; mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego wyniosła 13,0 miesiąca (zakres: 0,0-25,0) dla grupy CAPI+FULV i 12,7 miesiąca (zakres: 0,0-22,3) dla grupy PBO+FULV.
- ze strony badania *FAKTION*: wyniki analizy pierwotnej, przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 30 stycznia 2019 r.; mediana okresu obserwacji dla głównej analizy PFS była równa 4,9 mies. (IQR: 1,6-11,6); a dla analizy przeżycia: 12 mies. (IQR: 6-17); oraz wyniki uaktualnionej analizy, przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 25 listopada 2021 r.; mediana okresu obserwacji wyniosła 58,5 mies. (IQR: 45,9-64,1) dla grupy CAPI+FULV i 62,3 mies. (IQR: 62,1-70,3) dla grupy PBO+FULV.

W obydwu badaniach zaplanowano przeprowadzenie analizy skuteczności w populacji ITT, tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, zgodnie z randomizacją. Liczebność grup włączonych do analizowanych badań wyniosła 708 chorych dla badania *CAPItello-291* (CAPI+FULV vs PBO+FULV: 355 vs 353) i 140 chorych dla badania *FAKTION* (CAPI+FULV vs PBO+FULV: 69 vs 71). Jak opisano powyżej, do obu badań kwalifikowano pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonozależnym, HER2-rakiem piersi, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, bez względu na status wybranych zmian genetycznych na ścieżce sygnałowej AKT. W analizie własnej poszukiwano danych dla odpowiadających populacji docelowej podgrup wyróżnionych w obrębie populacji ogólnych analizowanych badań, tj. chorych z mutacjami genów PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN.

Autorzy próby *CAPItello-291* zaplanowali, że podgrupa chorych z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN powinna stanowić co najmniej 40% populacji ogólnej badania. Od pacjentów kwalifikowanych do badania wymagano udostępnienia próbki tkanki nowotworowej do analizy molekularnej. Status wybranych zmian genetycznych nie należał do czynników uwzględnionych w stratyfikacji. Już po zakończeniu randomizacji, w laboratorium centralnym wykonywano sekwencjonowanie nowej generacji (we wszystkich krajach, z wyjątkiem Chin za pomocą testu *FoundationOneCDx* [Foundation Medicine], a w Chinach za pomocą testu *OncoScreen Plus* [Burning Rock Biotech]) i poszukiwano mutacji aktywujących w genach PIK3CA i AKT1 oraz zmian inaktywujących PTEN. Ostatecznie, podgrupa ze zmianami na ścieżce sygnałowej AKT obejmowała 289 chorych z co najmniej jedną kwalifikującą mutacją w genach PIK3CA, AKT1

i/lub PTEN (40,8% populacji ogólnej), w tym 155 pacjentów włączonych do grupy interwencji oraz 134 pacjentów – do grupy kontrolnej.

Zgodnie z pierwotnym planem badania *FAKTION*, od każdego uczestnika, po wyrażeniu świadomej zgody na udział w badaniu, wymagano udostępnienia próbek krwi oraz tkanki nowotworowej, które analizowano pod kątem występowania wybranych zmian dotyczących ścieżki sygnałowej AKT. Poszukiwano mutacji E542K lub E545K w egzonie 9 oraz O47R lub H1047L w egzonie 20 genu PIK3CA, wykrywanych za pomocą pirosekwencjonowania i/lub ilościowej analizy PCR techniką emulsyjną (*Digital Droplet PCR*, ddPCR) w próbce tkanki nowotworowej lub w wolnym pozakomórkowym DNA (*cell-free DNA*, cfDNA)) oraz utraty ekspresji PTEN (status „null”) wykrywanej za pomocą badania immunohistochemicznego w próbce tkanki nowotworowej (guz pierwotny lub przerzut). Analizę pod kątem występowania poszukiwanych zmian genetycznych prowadzono w ośrodku centralnym (*All Wales Medical Genetics Service and the Department of Cellular Pathology Szpitala Uniwersyteckiego Walii w Cardiff*), przed przeprowadzeniem randomizacji (status mutacji PIK3CA i stan ekspresji PTEN stanowiły czynniki stratyfikacyjne, uwzględniane na etapie randomizacji). Liczebność podgrupy ze zmianami PIK3CA/PTEN, wykrywanymi w opisany powyżej sposób, wynosiła 59 chorych (42,1% populacji ogólnej), w tym 31 chorych leczonych CAPI+FULV oraz 28 chorych otrzymujących PBO+FULV. Autorzy badania *FAKTION* w publikacji *Howell 2022* opisywali tę podgrupę jako *original pathway-altered subgroup*, a w dalszej części niniejszego rozdziału będzie nazywana jako podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym.

Ponadto, po opublikowaniu wyników analizy pierwotnej, zaplanowano przeprowadzenie dodatkowej diagnostyki zmian genetycznych, wykorzystując wciąż dostępne próbki pochodzące od pacjentów włączonych do badania. 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 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% guzów początkowo zakwalifikowanych jako guzy bez zmian w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, a liczebność podgrupy z mutacjami genów ścieżki sygnałowej AKT zwiększyła się z 59 do 76 pacjentów (54,3% populacji ogólnej). Ta podgrupa, opisywana przez autorów badania *FAKTION* jako *expanded pathway-altered subgroup*, w dalszej części niniejszego rozdziału będzie nazywana jako podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką. Sekwencjonowanie nowej generacji przeprowadzono dla dostępnych próbek tkanki nowotworowej i/lub osocza pochodzących od 112 uczestników badania. Przy uwzględnieniu wyłącznie wyników NGS, liczebność podgrupy chorych z mutacją genów PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN wyniosła 63 chorych (45,0% populacji ogólnej), w tym 34 osób w grupie interwencji oraz 29 osób w grupie kontrolnej. Autorzy badania *FAKTION* opisywali tę podgrupę jako *NGS-identified pathway-altered subgroup*, a w dalszej części niniejszego rozdziału będzie nazywana jako podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS.

W badaniu *CAPItello-291* równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ocenianego przez badacza w całej populacji oraz w podgrupie pacjentów z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN. Z kolei, w badaniu *FAKTION* pierwszorzędownym punktem końcowym było wyłącznie PFS, oceniane przez badacza w całej populacji, natomiast wyniki u chorych z wybranymi mutacjami genów wpływających na aktywność ścieżki sygnałowej AKT stanowiły analizę dodatkową. Ponadto, do punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności porównywanych interwencji w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION* należały przeżycie całkowite (OS) oraz ocena odpowiedzi na leczenie. W badaniu *CAPItello-291* uwzględniono również analizę czasu do drugiej progresji choroby (PFS2), czasu do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) oraz ocenę punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs). Definicje punktów końcowych ocenianych w analizowanych badaniach są przedstawione w załączniku – w tabelarycznych charakterystykach badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono dostępne dane z badań *CAPItello-291* i *FAKTION* dla odpowiadających populacji docelowej podgrup chorych z mutacjami w genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT, prowadzących do aktywacji tej ścieżki sygnałowej: PIK3CA, AKT1, PTEN. Tam gdzie było to możliwe, obok przedstawienia danych z analizowanych badań, prezentowano wyniki obliczeń własnych – metaanaliz badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, z uwzględnieniem różnych wariantów analiz wykorzystujących odmienne zestawy danych wejściowych. W każdym przypadku, ze strony badania *CAPItello-291* wykorzystywano jedyne dostępne dane, tj. wyniki analizy pierwotnej dla podgrupy

chorych z mutacją w genach PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN, a poszczególne warianty różnicowały wykorzystane dane z badania *FAKTION*. Dostępne były wyniki uaktualnionej analizy (DCO: 25.11.2021) dla trzech podgrup chorych z mutacjami w wybranych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT, różniących się rodzajem metod diagnostycznych wykorzystanych do wykrywania tych zmian genetycznych oraz zakresem poszukiwanych mutacji: podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą rozszerzonej diagnostyki oraz podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS oraz wyniki analizy pierwotnej (DCO: 30.01.2019) dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym. Jeśli takie dane były dostępne, przedstawiano również dodatkowe wyniki dotyczące oceny prowadzonej w populacji docelowej, w tym analizy w podgrupach lub analizy wrażliwości.

Dodatkowo, ekstrahowano wyniki uzyskane w populacjach ogólnych analizowanych badań. Stanowią one uzupełnienie do wyników uzyskanych w populacji docelowej (chorych z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN), a także pozwalają na poszerzenie zakresu punktów końcowych uwzględnionych w analizie (przy braku dostępności odpowiednich wyników dla podgrupy chorych z poszukiwanymi zmianami genetycznymi). Ponadto, tam gdzie ze względu na dostępność danych przeprowadzenie metaanaliz dla podgrup ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT nie było możliwe, dopuszczano metaanalizy uwzględniające wyniki dla populacji ogólnych badań *CAPItello-291* i *FAKTION*.

5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.4.1.1 PFS, ocena badacza

Zarówno w badaniu *CAPItello-291*, jak i w badaniu *FAKTION* głównym punktem końcowym, uwzględnionym w analizie skuteczności porównywanych interwencji było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oceniane przez badacza. W obu badaniach PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie badacza, lub zgonu z dowolnej przyczyny. W analizowanych badaniach ocena PFS w populacji ogólnej stanowiła pierwszorzędkowy punkt końcowy, jednak zaplanowano także przeprowadzenie analizy dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT (w badaniu *CAPItello-291* był to równorzędny pierwszorzędkowy punkt końcowy, w badaniu *FAKTION* ocenę prowadzono w ramach analizy dodatkowej).

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące analizy PFS w populacji docelowej – pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, zaczerpnięte z badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.

Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291*, *FAKTION*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV						PBO+FULV						HR (95% CI)
		N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	6-mies. PFS (95% CI)	9-mies. PFS (95% CI)	12-mies. PFS (95% CI)	N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	6-mies. PFS (95% CI)	9-mies. PFS (95% CI)	12-mies. PFS (95% CI)	
<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	155	121 (78,1%) ¹	7,3 (5,5; 9,0)	53,4% (45,1; 60,9) [^]	42,0% (34,0; 49,7) [^]	28,2% (21,2; 35,6) [^]	134	115 (85,8%) ²	3,1 (2,0; 3,7)	29,6% (21,9; 37,7) [^]	21,6% (14,9; 29,1) [^]	15,8% (10,0; 22,7) [^]	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)	bd.	bd.	bd.	28	bd.	5,2 (3,1; 8,4)	bd.	bd.	bd.	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)	bd.	bd.	bd.	28	28 (100%)	5,2 (3,1; 8,4)	bd.	bd.	bd.	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)	bd.	bd.	bd.	37	36 (97%)	4,6 (2,8; 7,9)	bd.	bd.	bd.	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)	bd.	bd.	bd.	29	29 (100%)	3,1 (2,8; 7,7)	bd.	bd.	bd.	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);

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- 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 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.
- 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.

W badaniu *CAPItello-291*, wśród 289 chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT odnotowano 121 zdarzeń progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji (CAPI+FULV) oraz 134 zdarzenia w grupie kontrolnej (PBO+FULV), mediany PFS wyniosły odpowiednio 7,3 oraz 3,1 miesiąca. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS), HR = 0,50 (95% CI: 0,38; 0,65), $p < 0,001$. W badaniu *FAKTION*, w podgrupie chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym wyniki analizy pierwotnej PFS wskazywały na liczbowo wyższą skuteczność CAPI+FULV względem PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego, chociaż różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03), $p = 0,064$. Jednak w uaktualnionej analizie PFS, uwzględniającej dłuższy okres obserwacji, obserwowano już natomiast wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84), $p = 0,011$. W uaktualnionej analizie, istotnie dłuższy czas do progresji choroby lub zgonu w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej odnotowano również w pozostałych podgrupach chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wyodrębnionych przy zastosowaniu kompleksowej diagnostyki, uwzględniającej metody diagnostyczne o wyższej czułości. Wartości hazardu względnego dla PFS wyniosły kolejno 0,44 (95% CI: 0,26; 0,72), $p = 0,0014$ w analizie przeprowadzonej dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką oraz 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), $p = 0,0007$ dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych – metaanaliz badań *CAPItello-291* i *FAKTION*. We wszystkich wariantach metaanaliz uwzględniono te same dane ze strony badania *CAPItello-291*: wyniki analizy pierwotnej PFS dla podgrupy chorych z mutacją PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN. Jak opisano powyżej, ze strony badania *FAKTION* uwzględniano dostępne wyniki analiz dla kolejnych podgrup chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, przy czym poszczególne podgrupy różniły się zakresem poszukiwanych mutacji oraz rodzajem metod diagnostycznych wykorzystanych do ich wykrywania. Należy zaznaczyć, że większą wiarygodnością charakteryzują się metaanalizy, w których ze strony badania *FAKTION* wykorzystywano dane dla podgrup uwzględniających rozszerzony panel poszukiwanych mutacji genetycznych, a przy ich wykrywaniu zastosowano metody diagnostyczne o wyższej czułości, w tym, podobnie jak w przypadku badania *CAPItello-291* – sekwencjonowanie nowej generacji, (1. i 2. wariant metaanalizy). Kolejne warianty metaanaliz (3. i 4.) charakteryzują się większą liczbą ograniczeń, wynikających z ograniczonego panelu poszukiwanych mutacji oraz mniej czułych metod diagnostycznych zastosowanych przy ich wykrywaniu w badaniu *FAKTION* oraz, przede wszystkim, z rozbieżności w zakresie

wyodrębniania analizowanych podgrup pomiędzy obiema badaniami i dlatego powinny być traktowane przede wszystkim jako dane uzupełniające.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Wariant metaanalizy	Badanie (źródło danych)	populacja	HR (95% CI)
Wariant 1.: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania <i>FAKTION</i>			
Wariant 1.	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,50 (0,38; 0,65), p<0,001 ¹
	<i>FAKTION</i> , uaktualniona analiza (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką ²	0,44 (0,26; 0,72), p=0,0014 ³
Wynik metaanalizy			0,49 (0,38; 0,62), p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,6634)
Wariant 2.: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania <i>FAKTION</i>			
Wariant 2.	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,50 (0,38; 0,65), p<0,001 ¹
	<i>FAKTION</i> , uaktualniona analiza (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą w obszarze obrotu ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS ⁴	0,36 (0,20; 0,65), p=0,0007 ³
Wynik metaanalizy			0,47 (0,37; 0,60), p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,3201)
Wariant 3. (dodatkowy): podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, z badania <i>FAKTION</i> (analiza pierwotna)			
Wariant 3. (dodatkowy)	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,50 (0,38; 0,65), p<0,001 ¹
	<i>FAKTION</i> , analiza pierwotna (Jones 2020)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym ⁵	0,59 (0,34; 1,03), p=0,064
Wynik metaanalizy			0,52 (0,41; 0,66), p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,5983)
Wariant 4. (dodatkowy): podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, z badania <i>FAKTION</i> (analiza uaktualniona)			
Wariant 4. (dodatkowy)	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,50 (0,38; 0,65), p<0,001 ¹
	<i>FAKTION</i> , analiza uaktualniona (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie	0,47 (0,26; 0,84), p=0,011 ¹

Wariant metaanalizy	Badanie (źródło danych)	populacja	HR (95% CI)

z oryginalnym planem diagnostycznym⁵

Wynik metaanalizy	0,49 (0,39; 0,63), p<0,0001 (model <i>fixed</i>, p=0,8508)

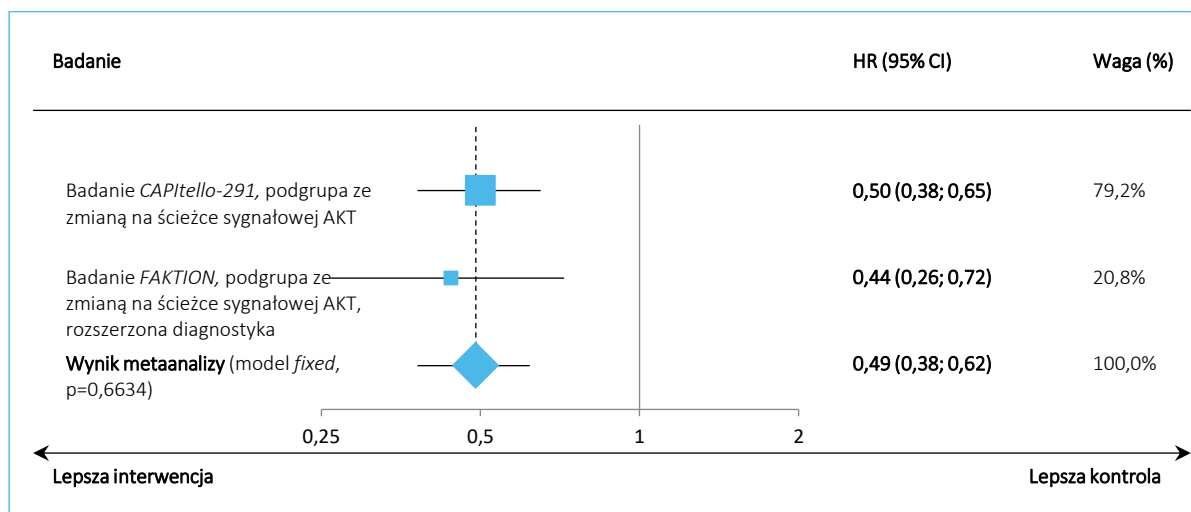
- 1 analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, ze stratyfikacją względem następujących czynników: obecność przerzutów do wątroby (obecne vs brak), wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 (tak vs nie);
- 2 podgrupa opisywana w publikacji jako „expanded pathway-altered 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% guzów 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;
- 3 analiza skorygowana;
- 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;
- 5 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.

Wyniki metaanaliz, uwzględniających badania *CAPItello-291* i *FAKTION*, były spójne i wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie. Wartość hazardu względnego dla PFS wyniosła 0,49 (95% CI: 0,38; 0,62), p<0,0001 dla wariantu uwzględniającego podgrupę ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania *FAKTION* oraz 0,47 (95% CI: 0,37; 0,60), p<0,0001 dla wariantu uwzględniającego podgrupę ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania *FAKTION*. W dodatkowych wariantach analiz, wykorzystujących wyniki badania *FAKTION* dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym uzyskano zbliżone wyniki.

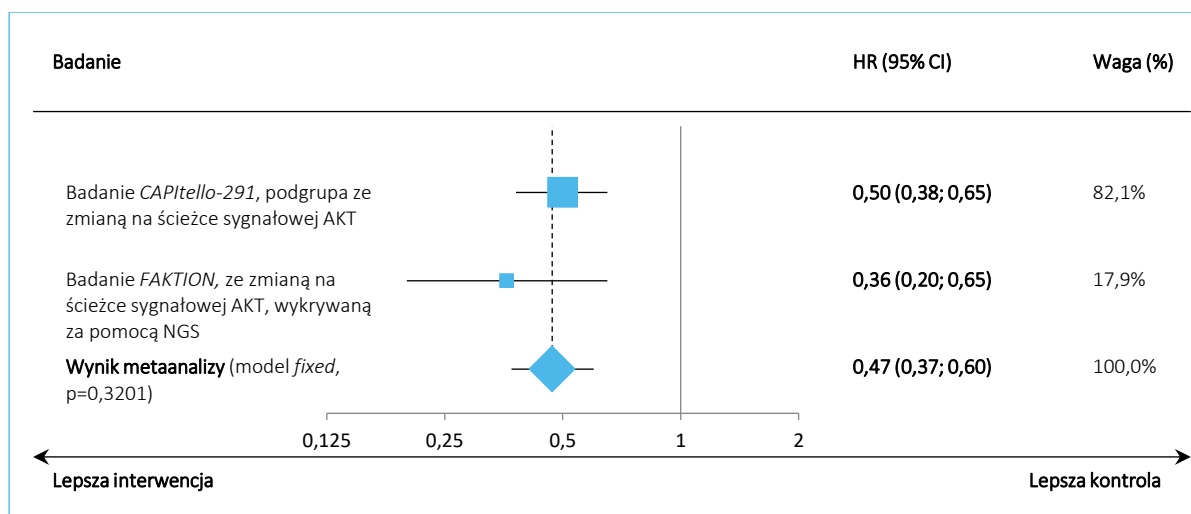
Dodatkowo, wyniki opisanych powyżej, podstawowych wariantów metaanaliz uwzględniających następujące podgrupy badania *FAKTION*: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką (1. wariant) oraz podgrupa ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS (2. wariant) przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; 1. wariant metaanalizy badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*: podgrupa ze zmianą na ścieżce

sygnałowej AKT z badania *CAPitello-291* vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania *FAKTION* (Turner 2023, Howell 2022).



Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; 2. wariant metaanalizy badań *CAPitello-291* oraz *FAKTION*: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania *CAPitello-291* vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania *FAKTION* (Turner 2023, Howell 2022).



W kolejnej tabeli zebrano dodatkowe wyniki dotyczące oceny PFS, przedstawione przez autorów analizowanych badań. Ze strony badania *CAPitello-291* dostępne były analizy wrażliwości dla docelowej populacji chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT oraz wyniki dla podgrup pacjentów wyodrębnionych w zależności od lokalizacji mutacji w wybranych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki dla populacji ogólnych badań *CAPitello-291* i *FAKTION*, obejmujących chorych z oraz bez mutacji *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza, dodatkowe wyniki; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	N	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	
dodatkowe wyniki badania <i>CAPItello-291</i> : analiza podgrup wyodrębnionych w zależności od lokalizacji mutacji w wybranych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT								
<i>CAPItello-291</i> (<i>Howell 2024</i>)	jakakolwiek zmiana na ścieżce sygnałowej AKT	155^	bd.	bd.	134^	bd.	bd.	0,50 (0,38; 0,65)
<i>CAPItello-291</i> (<i>Howell 2024</i>)	tylko mutacja PIK3CA	110^	bd.	bd.	92^	bd.	bd.	0,51 (0,37; 0,70)
<i>CAPItello-291</i> (<i>Howell 2024</i>)	tylko mutacja PTEN	21^	bd.	bd.	16^	bd.	bd.	0,43 (0,21; 0,88)
<i>CAPItello-291</i> (<i>Howell 2024</i>)	tylko mutacja AKT1	18^	bd.	bd.	15^	bd.	bd.	0,51 (0,22; 1,12)
<i>CAPItello-291</i> (<i>Howell 2024</i>)	mutacja PIK3CA z/bez mutacji AKT1/PTEN	116^	bd.	bd.	103^	bd.	bd.	0,51 (0,37; 0,69)
<i>CAPItello-291</i> (<i>EPAR 2024</i>)	mutacja AKT1 z/bez mutacji PIK3CA/PTEN	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,55 (0,26, 1,17),
<i>CAPItello-291</i> (<i>EPAR 2024</i>)	mutacja PTEN z/bez mutacji AKT1/PIK3CA	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,45 (0,24, 0,84)
<i>CAPItello-291</i> (<i>EPAR 2024</i>)	mutacja PIK3CA i/lub AKT1 bez względnie na obecność muta- cji PTEN	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,50 (0,38, 0,66)
<i>CAPItello-291</i> (<i>EPAR 2024</i>)	mutacja PIK3CA i/lub AKT1 bez mutacji PTEN	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,50 (0,38, 0,67)
dodatkowe wyniki badania <i>CAPItello-291</i> : analizy wrażliwości dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT								
<i>CAPItello-291</i> (<i>EPAR 2024</i>)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT – ana- liza wrażliwości uwzględniająca wpływ błędu wynikającego z	155	121 (78,1%)	6,4	134	115 (85,8%)	2,4	0,50 (0,39; 0,66), p<0,001

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.]	
	czasu prowadze- nia oceny ¹							
CAPItello-291 (EPAR 2024)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnało- wej AKT – ana- liza wrażliwości uwzględniająca wpływ błędu wynikającego z wykluczenia pa- cjentów z bada- nia (<i>attrition bias</i>) ²	155	121 (78,1%)	7,3	134	117 (87,3%)	3,3	0,51 (0,39; 0,66), p<0,001
dodatkowe wyniki badań CAPItello-291 i FAKTION: analiza populacji ogólnych badań, uwzględniających pacjentów z oraz bez zmian na ścieżce sygnałowej AKT								
CAPItello-291 (Turner 2023)	populacja ogólna ³	355	258 (72,7%#)	7,2 (5,5; 7,4)	353	293 (83,0%#)	3,6 (2,8; 3,7)	0,60 (0,51; 0,71), p<0,001 ⁴
FAKTION, analiza pierwotna (Jones 2020)	populacja ogólna	69	49 (71%)	10,3 (5,0; 13,2)	71	63 (89%)	4,8 (3,1; 7,7)	0,58 (0,39; 0,85), p=0,0049 (analiza skorygowana ⁵)
								0,58 (0,39; 0,84), p=0,0044 (analiza nieskorygowana)
FAKTION, analiza uaktualniona (Howell 2022)	populacja ogólna	69	54 (78%)	10,3 (5,0; 13,4)	71	64 (90%)	4,8 (3,1; 7,9)	0,56 (0,38; 0,81), p=0,0023 (analiza skorygowana ⁵)
								0,55 (0,38; 0,80), p=0,0019 (analiza nieskorygowana)

[^] źródło danych: Turner 2023;

[#] źródło danych: EPAR 2024;

¹ w analizie uwzględniono punkt środkowy pomiędzy datą progresji choroby i datą poprzedniej oceną zmian wg kryteriów RECIST v1.1;

² w analizie uwzględniano pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon bez progresji, następujące bezpośrednio po opuszczeniu 2 lub więcej badań. Obserwację pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia przed stwierdzeniem progresji choroby lub zgonem ucinano w momencie ostatniego możliwego do oceny badania przed rozpoczęciem terapii;

³ dla populacji ogólnej badania CAPitello-291 przedstawiono dodatkowe wyniki w dokumencie EPAR: dla grupy CAPI+FULV: I. zdarzeń progresji wg kryteriów RECIST: 249, I. zgonów: 9; 6-mies. PFS 51,8% (95% CI: 46,4; 57,0); 9-mies. PFS: 40,9% (95% CI: 35,6; 46,1), 12-mies. PFS: 28,5% (23,7; 33,5); dla grupy PBO+FULV: I. zdarzeń progresji wg kryteriów RECIST: 281, I. zgonów: 12; 6-mies. PFS 32,0% (95% CI: 27,0; 37,0); 9-mies. PFS: 24,4% (95% CI: 19,9; 29,1), 12-mies. PFS: 18,4% (14,4; 22,8) (EPAR 2024);

⁴ 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), region geograficzny.

⁵ analiza skorygowana względem czynników stratyfikacyjnych.

Autorzy badania CAPitello-291 przeprowadzili analizę wpływu lokalizacji mutacji w poszczególnych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT na skuteczność porównywanych interwencji (CAPI+FULV vs PBO+FULV), wyodrębniając podgrupy chorych z mutacjami w genach AKT1, PIK3CA i/lub PTEN. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością była mutacja PIK3CA, obecna u 219 pacjentów (75,8%

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

chorych z jakąkolwiek zmianą na ścieżce sygnałowej AKT), przy czym u 202 chorych była to jedyna zmiana w obrębie ścieżki sygnałowej AKT. Wyniki analiz przeprowadzonych wśród chorych z mutacją PIK3CA z lub mutacji AKT1/PTEN oraz chorych tylko z mutacją PIK3CA wskazywały na istotną statystycznie przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego (PFS), wartości HR były równe odpowiednio 0,51 (95% CI: 0,37; 0,69) oraz 0,51 (95% CI: 0,37; 0,70). W pozostałych analizowanych grupach obserwowano zbliżone wyniki, wskazujące na wyższą skuteczność leczenia CAPI+FULV względem PBO+FULV, utrzymującą się w całej populacji chorych ze zmianami w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, bez względu na gen, w którym stwierdzono mutację prowadzącą do aktywacji tego ścieżki sygnałowej, a dla większości analiz obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo, należy mieć na uwadze niewielką liczebność niektórych podgrup stanowiącą pewne ograniczenie prowadzonych analiz.

Ponadto, w analizach uwzględniających populacje ogólne badań *CAPItello-291* i *FAKTION* odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu, wartości HR wyniosły odpowiednio 0,60 (95% CI: 0,51; 0,71), $p < 0,001$ oraz 0,56 (95% CI: 0,38; 0,81), $p = 0,002$ (analiza uaktualniona).

5.4.1.1.1 Analiza w podgrupach

W badaniu *CAPItello-291* przeprowadzono analizę PFS (w ocenie badacza) w podgrupach wyróżnionych w obrębie grupy chorych ze zmianami w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, w zależności od wybranych cech klinicznych i demograficznych – wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza, analiza w podgrupach; CAPI+FULV vs PBO+FULV, badanie *CAPItello-291* (Turner 2023).

podgrupa	CAPI+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	
Wszyscy pacjenci ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	121/155 (78,1%)	115/134 (85,8%)	0,50 (0,38, 0,65)
Wiek			
<65 lat	89/110 (80,9%)	79/89 (88,8%)	0,58 (0,43, 0,79)
≥65 lat	32/45 (71,1%)	36/45 (80,0%)	0,53 (0,33, 0,86)
Rasa			
Azjatycka	35/48 (72,9%)	30/35 (85,7%)	0,59 (0,36, 0,96)
Biała	60/75 (80,0%)	65/76 (85,5%)	0,59 (0,42, 0,84)
Inna	26/32 (81,3%)	20/23 (87,0%)	0,41 (0,22, 0,75)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

podgrupa	CAPI+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	
Region			
Region 1 ¹	67/80 (83,8%)	68/76 (89,5%)	0,48 (0,34, 0,68)
Region 2 ²	21/29 (72,4%)	18/24 (75,0%)	0,80 (0,43, 1,52)
Region 3 ³	33/46 (71,7%)	29/34 (85,3%)	0,58 (0,35, 0,96)
Status menopauzalny ⁴			
Okres przed- lub okołomenopauzalny	19/23 (82,6%)	25/29 (86,2%)	0,83 (0,45, 1,50)
Okres pomenopauzalny	100/130 (76,9%)	90/105 (85,7%)	0,49 (0,37, 0,66)
Obecność przerzutów do wątroby			
Tak	59/70 (84,3%)	50/53 (94,3%)	0,47 (0,32, 0,70)
Nie	62/85 (72,9%)	65/81 (80,2%)	0,57 (0,40, 0,81)
Obecność przerzutów do narządów wewnętrznych			
Tak	84/103 (81,6%)	85/98 (86,7%)	0,60 (0,45, 0,82)
Nie	37/52 (71,2%)	30/36 (83,3%)	0,47 (0,29, 0,78)
Przerzuty wyłącznie do kości			
Tak	17/25 (68,0%)	13/16 (81,3%)	0,47 (0,23, 1,00)
Nie	104/130 (80,0%)	102/118 (86,4%)	0,58 (0,44, 0,76)
Oporność na leczenie endokrynologiczne			
Pierwotna	47/60 (78,3%)	46/55 (83,6%)	0,56 (0,37, 0,85)
Wtórna	74/95 (77,9%)	69/79 (87,3%)	0,56 (0,40, 0,78)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6			
Tak	93/114 (81,6%)	85/94 (90,4%)	0,49 (0,36, 0,66)
Nie	28/41 (68,3%)	30/40 (75,0%)	0,65 (0,38, 1,08)
Wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej			
Tak	25/30 (83,3%)	20/23 (87,0%)	0,55 (0,31, 1,01)
Nie	96/125 (76,8%)	95/111 (85,6%)	0,56 (0,42, 0,74)

1 Region 1: USA, Kanada, Europa Zachodnia, Australia i Izrael;

2 Region 2: Ameryka Łacińska, Europa Wschodnia, Rosja;

3 Region 3: Azja;

4 dotyczy tylko kobiet.

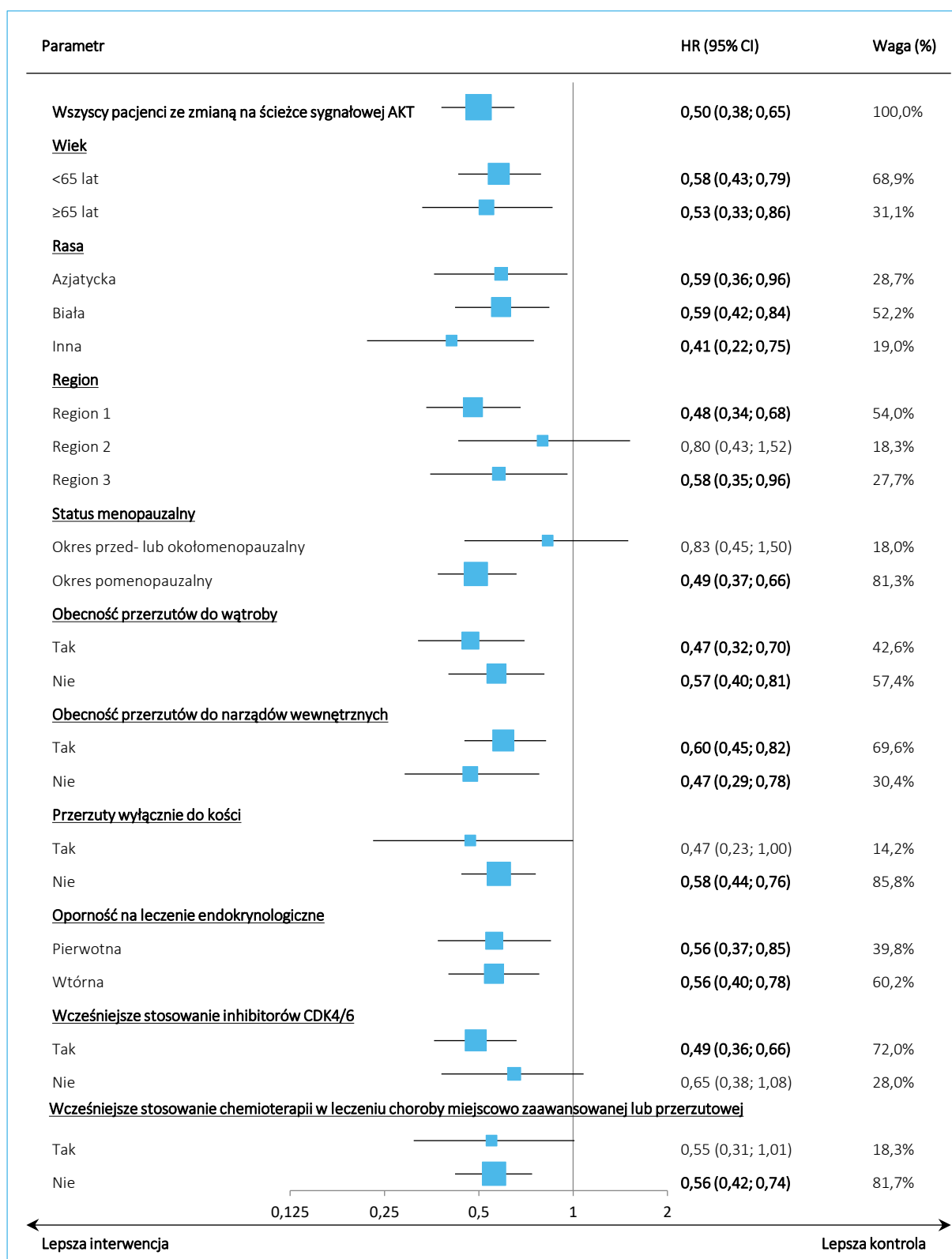
Wyniki analizy w podgrupach spójnie wskazywały na wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu, utrzymującą się bez względu na cechy demograficzne leczonych pacjentów oraz charakterystykę kliniczną choroby, dla większości analizowanych podgrup osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo, wyniki analizy PFS w podgrupach

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

wyróżnionych w obrębie grupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; analiza w podgrupach; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPItello-291* (Turner 2023).



5.4.1.2 PFS, ocena BIRC

W badaniu *CAPitello-291*, obok oceny prowadzonej przez badacza (podstawowy sposób oceny PFS), analizowano czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej komisji (BIRC, z ang. *Blinded Independent Central Review*). Zaplanowano przeprowadzenie oceny PFS w ten sposób dla podgrupy pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN oraz dla populacji ogólnej badania – wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BIRC, CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPitello-291*.

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.]	
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	155	98	7,3 (5,5; 9,4)	134	88	3,3 (2,0; 4,6)	0,51 (0,38; 0,68)¹, p<0,001
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	populacja ogólna	355	215	7,3 (5,5; 7,7)	353	238	3,7 (2,6; 3,8)	0,61 (0,50; 0,73)², p<0,001

1 analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, ze stratyfikacją względem następujących czynników: obecność lub brak przerzutów do wątroby i wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK 4/6;

2 analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, ze stratyfikacją względem następujących czynników: obecność lub brak przerzutów do wątroby, wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK 4/6 i region geograficzny.

Zgodnie z oceną prowadzoną przez BIRC, wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN odnotowano 98 zdarzeń progresji lub zgonu w grupie interwencji oraz 88 zdarzeń w grupie kontrolnej, mediana PFS wyniosła odpowiednio 7,3 oraz 3,3 miesięcy. Uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wydłużenie czasu do progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, wartość HR wyniosła 0,51 (95% CI: 0,38; 0,68), p<0,001. W populacji ogólnej badania *CAPitello-291*, obejmującej chorych z oraz bez zmian na ścieżce sygnałowej AKT również odnotowano istotną statystycznie przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie PFS, HR = 0,61 (95% CI: 0,50; 0,73), p<0,001. Ogółem, wyniki analizy PFS wg oceny BIRC były spójne z wynikami oceny prowadzonej przez badaczy.

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Zarówno w badaniu *CAPitello-291*, jak i w badaniu *FAKTION* w analizie skuteczności porównywanych interwencji uwzględniono ocenę przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), zdefiniowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane zaczerpnięte z badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*, dotyczące analizy OS w docelowej populacji pacjentów ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291*, *FAKTION*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV				PBO+FULV				HR (95% CI)
		N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.	18-mies. OS (95% CI)	N	l. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.	18-mies. OS (95% CI)	
<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	155	41	bd.	73,2% (64,8; 80,0)	134	46	bd.	62,9% (53,1; 71,2)	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)	bd.	28	bd.	18,7 (14,1; 21,2)	bd.	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))	bd.	28	24 (86%)	20,9 (15,5; 36,1)	bd.	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)	bd.	37	32 (86%)	20,0 (14,8; 31,4)	bd.	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)	bd.	29	25 (86%)	20,9 (14,1; 35,4))	bd.	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;

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- 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.

W badaniu *CAPItello-291*, wśród 289 chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT odnotowano 41 zgonów w grupie interwencji (CAPI+FULV) oraz 46 zgonów w grupie kontrolnej (PBO+FULV). Prawdopodobieństwo 18 miesięcznego przeżycia oszacowano na 73,2% dla grupy interwencji i 62,9% dla grupy kontrolnej. Przy porównaniu analizowanych interwencji, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS), chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,69 (0,45; 1,05). Z kolei, w wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania *FAKTION* podgrupie grupie chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym za pomocą pirosekwencjonowania i/lub emulsyjnego PCR (ddPCR) obserwowano niższe ryzyko zgonu podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do stosowania PBO+FULV, wartość HR wyniosła 0,53 (95% CI: 0,21; 1,33), p=0,17 dla analizy pierwotnej (wynik nieistotny statystycznie) oraz 0,50 (95% CI: 0,27; 0,92), p=0,025 dla uaktualnionej analizy (wynik istotny statystycznie). W pozostałych analizach przeprowadzonych przy dłuższym okresie obserwacji, w których uwzględniono inaczej zdefiniowane podgrupy chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, również odnotowano istotne wydłużenie czasu do zgonu z dowolnej przyczyny wśród pacjentów z mutacją leczonych CAPI+FULV w porównaniu do chorych otrzymujących PBO+FULV. Wartości HR wynosiły 0,46 (95% CI: 0,27; 0,79), p=0,0047 dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką oraz 0,44 (95% CI: 0,24; 0,81), p=0,0076 dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych – metaanaliz badań *CAPItello-291* i *FAKTION*. Podobnie, jak w przypadku analizy PFS, we wszystkich wariantach metaanaliz uwzględniono te same dane ze strony badania *CAPItello-291*, a ze strony badania *FAKTION* wykorzystano wyniki analiz dla podgrup z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT różniących się zakresem poszukiwanych mutacji oraz rodzajem metod diagnostycznych wykorzystanych do ich wykrywania. Ponownie, większą wiarygodnością charakteryzują się metaanalizy, w których z badania *FAKTION* wykorzystano dane dla podgrup uwzględniających rozszerzony panel poszukiwanych mutacji genetycznych, a przy ich wykrywaniu zastosowano metody diagnostyczne o wyższej czułości, w tym, podobnie jak w przypadku badania *CAPItello-291* – sekwencjonowanie nowej generacji (1. i 2. wariant metaanalizy) lub wyłącznie NGS (2. wariant). Kolejne warianty metaanaliz (3. i 4.) powinny być traktowane przede wszystkim jako dane uzupełniające (ze względu na większą liczbę ograniczeń, wynikających z ograniczonego panelu poszukiwanych mutacji oraz mniej czułych metod diagnostycznych zastosowanych przy ich wykrywaniu w badaniu *FAKTION*

oraz, przede wszystkim, z rozbieżności w zakresie wyodrębniania analizowanych podgrup pomiędzy obiema badaniami).

Tabela 24. Przeżycie całkowite (PFS), CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanalizy badań *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Wariant metaanalizy	Badanie (źródło danych)	populacja	HR (95% CI)
Wariant 1.: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania <i>FAKTION</i>			
Wariant 1.	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,69 (0,45; 1,05) ¹
	<i>FAKTION</i> , uaktualniona analiza (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, zgodnie z rozszerzoną diagnostyką ²	0,46 (0,27; 0,79), p=0,0047³
Wynik metaanalizy			0,59 (0,42; 0,82) (model <i>fixed</i> , p=0,2452)
Wariant 2.: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania <i>FAKTION</i>			
Wariant 2.	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,69 (0,45; 1,05) ¹
	<i>FAKTION</i> , uaktualniona analiza (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywana za pomocą NGS ⁴	0,44 (0,24; 0,81), p=0,0076
Wynik metaanalizy			0,60 (0,42; 0,84) (model <i>fixed</i> , p=0,2342)
Wariant 3. (dodatkowy): podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, z badania <i>FAKTION</i> (analiza pierwotna)			
Wariant 3. (dodatkowy)	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,69 (0,45; 1,05) ¹
	<i>FAKTION</i> , analiza pierwotna (Jones 2020)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym ⁵	0,53 (0,21; 1,33), p=0,17
Wynik metaanalizy			0,66 (0,45; 0,97), p=0,0338 (model <i>fixed</i> , p=0,6106)
Wariant 4. (dodatkowy): podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPItello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, z badania <i>FAKTION</i> (analiza uaktualniona)			
Wariant 4. (dodatkowy)	<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	0,69 (0,45; 1,05) ¹
	<i>FAKTION</i> , analiza uaktualniona (Howell 2022)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywana zgodnie	0,50 (0,27; 0,92), p=0,025³

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wariant metaanalizy	Badanie (źródło danych)	populacja	HR (95% CI)
z oryginalnym planem diagnostycznym ⁵			
Wynik metaanalizy			0,62 (0,44; 0,88), p=0,0075 (model <i>fixed</i>, p=0,3969)

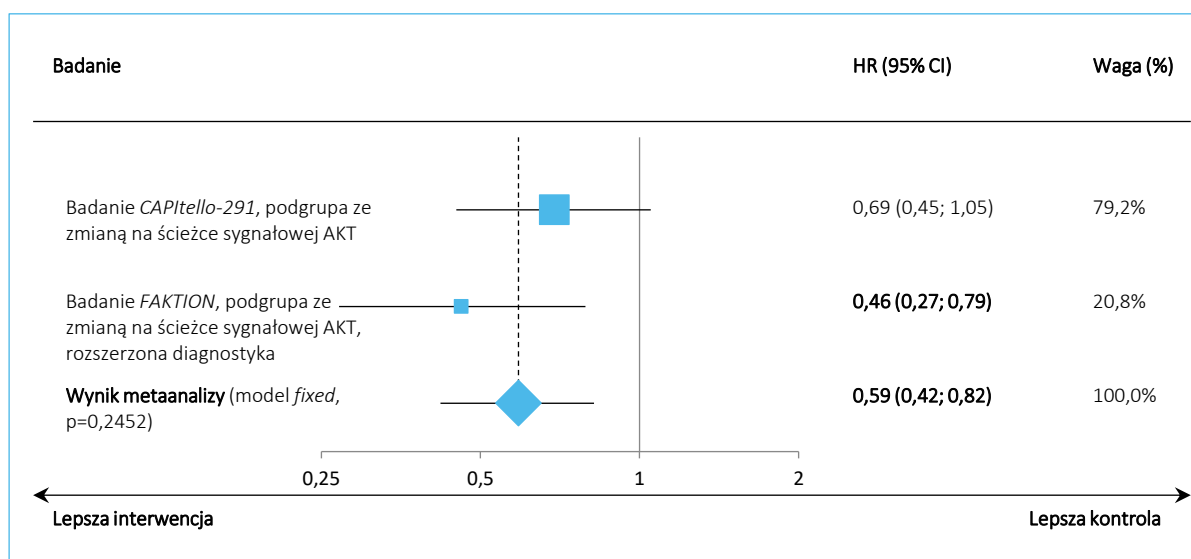
- 1 analiza skorygowana;
- 2 podgrupa opisywana w publikacji jako „*expanded pathway-altered subgroup*”. W celu wykrycia mutacji aktywującej AKT1 E17K, uwzględnionej w rozszerzonym panelu diagnostycznym w dostępnych próbkach tkanki nowotworowej wykonywano ddPCR. Ponadto, jeśli było to możliwe, wykonywano 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% guzów 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;
- 3 analiza skorygowana;
- 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;
- 5 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.

Jak wspomniano powyżej, najbardziej wiarygodne wyniki prezentują metaanalizy uwzględniające dane dla podgrupy pacjentów z mutacją PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN z badania *CAPItello-291* oraz dla następujących podgrup z badania *FAKTION*: chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką (1. wariant metaanalizy) oraz chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS (2. wariant metaanalizy). W obu wymienionych analizach odnotowano istotnie zmniejszenie ryzyka zgonu podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, wartości HR wyniosły odpowiednio 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82) oraz 0,60 (95% CI: 0,42; 0,84). Zbliżone wyniki odnotowano w dodatkowych wariantach analiz, uwzględniających dane z badania *FAKTION* dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym.

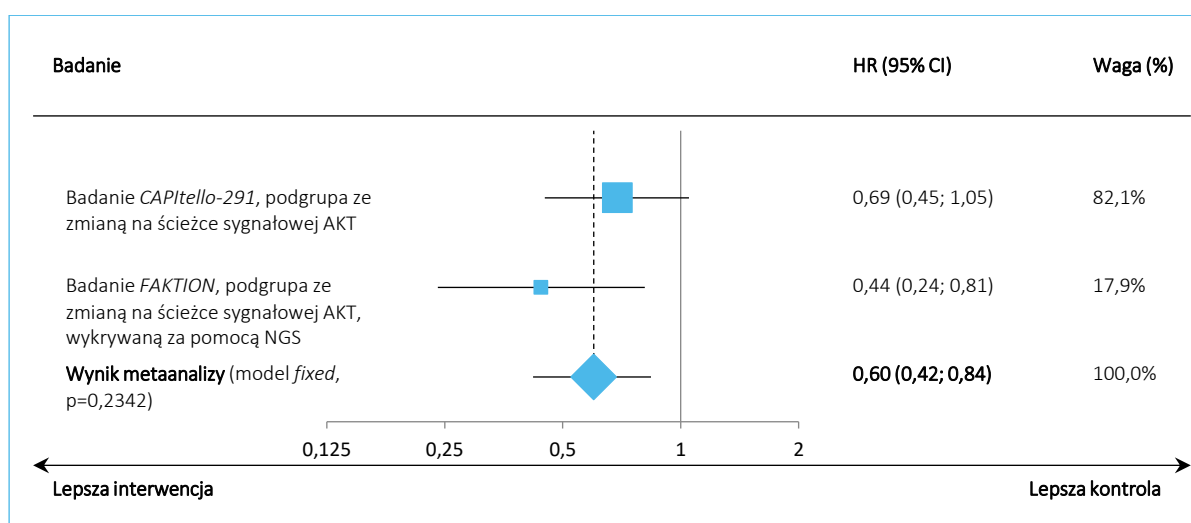
Dodatkowo, wyniki opisanych powyżej, podstawowych wariantów metaanaliz przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 6. Przżycie całkowite (OS), CAPI+FULV vs PBO+FULV; 1. wariant metaanalizy badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania *CAPItello-291* vs

podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania *FAKTION* (Turner 2023, Howell 2022).



Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS), CAPI+FULV vs PBO+FULV; 2. wariant metaanalizy badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*: podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania *CAPItello-291* vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania *FAKTION* (Turner 2023, Howell 2022).



Dodatkowo, w kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego w populacjach ogólnych badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS); dodatkowe wyniki, CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291*, *FAKTION*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV					PBO+FULV					HR (95% CI)
		N	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	18-mies. OS (95% CI)	24-mies. OS (95% CI)	N	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	18-mies. OS (95% CI)	24-mies. OS (95% CI)	
dodatkowe wyniki badań <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i> : analiza populacji ogólnych badań, uwzględniających pacjentów z oraz bez zmian na ścieżce sygnałowej AKT												
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	populacja ogólna	355	87 (24,5%^)	bd.	73,9% (68,3; 78,7)	64,3% (55,5; 71,8)^	353	108 (30,6%^)	bd.	65,0% (58,7; 70,6)	56,5% (48,3; 63,9)^	0,74 (0,56; 0,98)¹
<i>FAKTION</i> , analiza pierwotna (Jones 2020)	populacja ogólna	69	21 (30%)	26,0 (18,4; 32,3)	bd.	bd.	71	31 (44%)	20,0 (15,1; 21,2)	bd.	bd.	0,59 (0,34; 1,05), p=0,071
<i>FAKTION</i> , analiza uaktualniona (Howell 2022)	populacja ogólna	69	49 (71%)	29,3 (23,7; 39,0)	bd.	bd.	71	59 (83%)	23,4 (18,7; 32,7)	bd.	bd.	0,66 (0,45; 0,97), p=0,035 (analiza skorygowana ²)
												0,66 (0,45; 0,96), p=0,030 (analiza nieskorygowana)

^ źródło danych: *EPAR 2024*;

1 analiza skorygowana;

1 analiza skorygowana względem czynników stratyfikacyjnych.

Do daty odcięcia danych (15 sierpnia 2022), w populacji ogólnej badania *CAPItello-291* odnotowano 87 zgonów w grupie interwencji oraz 108 zgonów w grupie kontrolnej, prawdopodobieństwo pozostawiania bez zdarzenia po 18 i 24 miesiącach oszacowano na, odpowiednio 73,9% i 64,3% w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV oraz 65,0% i 56,5% w grupie chorych otrzymujących PBO+FULV. W analizowanym okresie obserwacji, ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było niższe w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV względem grupy kontrolnej, różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną, HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98). W analizie OS przeprowadzonej w populacji ogólnej badania *FAKTION*, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę terapii CAPI+FULV nad PBO+FULV już w analizie pierwotnej, chociaż różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie: HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,05), p = 0,071 (autorzy zwracają uwagę na niedojrzałość danych i stosunkowo krótki okres obserwacji pod kątem przeżycia). W uaktualnionej analizie, uwzględniającej dłuższy okres obserwacji (dojrzałość danych: 77%), odnotowano wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego, różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną, HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,97), p=0,035.

5.4.3 Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)

W badaniu *CAPItello-291*, w ramach analizy skuteczności leczenia skojarzonego kapiwasertybem + fulwestrantem w porównaniu do monoterapii fulwestrantem uwzględniono ocenę czasu do drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. *Progression-Free Survival 2*). Wspominany punkt końcowy definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji choroby, tj. zgonu lub progresji choroby następującej po rozpoczęciu leczenia prowadzonego po pierwszej progresji choroby.

W kolejnej tabeli zebrano dostępne wyniki odnośnie oceny PFS2 w badaniu *CAPItello-291*: dla populacji docelowej pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN), a dodatkowo także dla populacji ogólnej badania, obejmującej chorych z oraz bez zmian w obrębie ścieżki sygnałowej AKT.

Tabela 26. Czas do drugiej progresji choroby (PFS2); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPItello-291*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	I. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	N	I. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	
<i>CAPItello-291</i> (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 [^]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	I. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	N	I. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	
<i>CAPItello-291</i> (<i>Rugo 2024a</i>)	populacja ogólna ⁴	355	176 ⁵ (49,6%)	14,7	353	207 ⁶ (58,6%)	12,5	0,70 (0,57; 0,86), p<0,001[^]

[^] 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 zgonów 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*);

4 dodatkowe wyniki dotyczące oceny PFS w populacji ogólnej przedstawiono w dokumencie *EPAR*: 6-mies. PFS2: dla grupy CAPI+FULV: 85,3% (95% CI: 81,1; 88,7); dla grupy PBO+FULV: 77,8% (95% CI: 72,9; 82,0); 9-mies. PFS2: dla grupy CAPI+FULV: 73,4% (95% CI: 68,3; 77,9), dla grupy PBO+FULV: 63,5% (95% CI: 58,0; 68,5); 12-mies. PFS2: dla grupy CAPI+FULV: 62,8% (95% CI: 57,2; 67,9), dla grupy PBO+FULV: 52,2% (95% CI: 46,5; 57,6) (*EPAR 2024*);

5 w tym: 132 zdarzenia drugiej progresji choroby i 44 zgonów bez stwierdzenia drugiej progresji choroby (*EPAR 2024*);

6 w tym: 155 zdarzeń drugiej progresji choroby i 52 zgonów bez stwierdzenia drugiej progresji choroby (*EPAR 2024*).

Wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN mediana czasu do zdarzenia (zgon z dowolnej przyczyny lub progresja choroby następująca po rozpoczęciu leczenia prowadzonego po pierwszej progresji choroby) wyniosła 15,5 miesięcy w grupie interwencji oraz 10,8 miesięcy w grupie kontrolnej, co przekładało się na istotne statystycznie wydłużenie czasu do zdarzenia w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV względem grupy otrzymującej PBO+FULV, HR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,71). Prawdopodobieństwo przeżycia 12-miesięcznego oszacowano na 64,4% dla grupy CAPI+FULV oraz 44,6% dla grupy PBO+FULV. W populacji ogólnej, obejmującej chorych z oraz bez zmian na ścieżce sygnałowej AKT również odnotowano istotną statystycznie przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (PFS2), HR = 0,70 (95% CI: 0,57; 0,86).

5.4.4 Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC)

W ramach analizy eksploracyjnej, w badaniu *CAPItello-291* oceniano czas do pierwszej następnej chemioterapii – TFSC (*Time to First Subsequent Chemotherapy*), definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia wcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon lub rozpoczęcie stosowania chemioterapii. W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny TFSC w badaniu *CAPItello-291*: dla populacji docelowej pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN), a dodatkowo także dla populacji ogólnej badania, obejmującej chorych z oraz bez zmian w obrębie ścieżki sygnałowej AKT.

Tabela 27. Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPItello-291*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
		N	I. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	N	I. zdarzeń, n (%)	mediana [mies.]	
<i>CAPItello-291</i> (<i>Rugo 2024a</i>)	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)
<i>CAPItello-291</i> (<i>Rugo 2024a</i>)	populacja ogólna	355	217 (61,1%)	11,0	353	248 (70,3%)	6,8	0,63 (0,52; 0,75)

Wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN odnotowano 103 zdarzenia (66,5%) (rozpoczęcie stosowania chemioterapii lub zgon) w grupie interwencji oraz 100 zdarzeń (74,6%) w grupie kontrolnej, mediana TFSC wyniosła odpowiednio 11,0 oraz 6,0 miesięcy. W analizowanej grupie chorych odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, HR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74). W populacji ogólnej badania, obejmującej chorych z oraz bez zmian na ścieżce sygnałowej AKT również odnotowano istotną statystycznie przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w odniesieniu do TFSC, HR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75).

5.4.5 Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów, u pacjentów włączonych do badania *CAPItello-291* zaplanowano następujący schemat wykonania badań TK i/lub MRI: podczas skryningu (w ciągu 4 tygodni przed randomizacją), co 8 tygodni przez pierwsze 18 miesięcy trwania badania, a następnie co 12 tygodni do czasu stwierdzenia progresji choroby. Ocena zmian nowotworowych była prowadzona przez lokalnego badacza na podstawie wyników wymienionych badań obrazowych, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Scyntyografię kości wykonywano podczas skryningu, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Z kolei, w badaniu *FAKTION* ocena zmian nowotworowych była prowadzona przez lokalnych radiologów (bez potwierdzenia centralnego), na podstawie badania TK klatki piersiowej, brzucha, w razie wskazań, także miednicy, wykonywanych w wybranych punktach czasowych: w ciągu 28 dni przed zarejestrowaniem, następnie co 8 tygodni do 7. cyklu leczenia, a później co 12 tygodni do stwierdzenia progresji choroby.

W obu badaniach, w ramach analizy skuteczności porównywanych interwencji (CAPI+FULV vs PBO+FULV) zaplanowano ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) w wyróżnionych w obrębie populacji pacjentów z chorobą mierzalną podgrupach ze zmianą na

ścieżce sygnałowej AKT, a ORR definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią, wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie badacza. Dla opisywanego punktu końcowego (ORR), ze strony badania *FAKTION* dostępne były jedynie wyniki analizy pierwotnej dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wyodrębnionej zgodnie z pierwotnym planem diagnostycznym, tj. obejmującej chorych z ograniczonym zakresem poszukiwanych zmian, wykrywanych za pomocą pirosekwencjonowania i/lub ddPCR oraz badania immunohistochemicznego.

W kolejnej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące analizy ORR w docelowej populacji pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT: wspomniane powyżej wyniki źródłowe z badań *CAPitello-291* i *FAKTION* oraz wyniki obliczeń własnych – metaanalizę wymienionych badań. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia przedstawionej metaanalizy, wynikające z rozbieżności pomiędzy obiema badaniami w zakresie wyodrębniania podgrup ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT (opisanych szczegółowo przy opisie PFS).

Tabela 28. Obiektywna odpowiedź na leczenie; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291*, *FAKTION*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n/N (%)	n/N (%)			
ORR						
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=0,020 ³	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 <i>fixed</i> , p=0,4832)	3,19 (1,84; 5,53), p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,5929)	0,21 (0,13; 0,30), p<0,0001, NNT=5 (4; 9) (model <i>fixed</i> , 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;

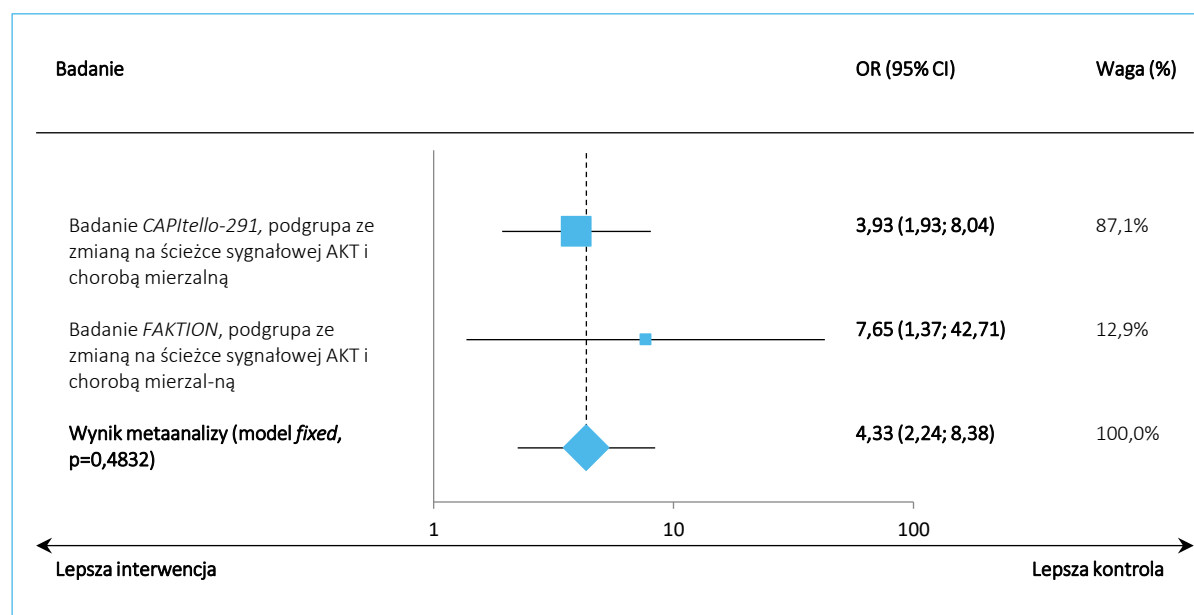
3 analiza metodą regresji logistycznej.

W badaniu *CAPitello-291*, w analizie przeprowadzonej wśród chorych z chorobą mierzalną i zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, odsetki pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie wynosiły 28,8% w grupie interwencji oraz 9,7% w grupie kontrolnej. Na istotną przewagę terapii CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego (ORR) wskazywały zarówno wyniki obliczeń własnych (RB = 2,97 [95% CI: 1,63; 5,43], $p = 0,0004$; RD = 0,19 [95% CI: 0,10; 0,28], $p < 0,0001$), jak i analiz przeprowadzonych przez autorów badania (OR = 3,93 [95% CI: 1,93; 8,04]). W badaniu *FAKTION* również odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV względem PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (ORR); OR = 7,65 (95% CI: 1,37; 42,71), $p = 0,0203$, RB = 4,50 (95% CI: 1,12; 18,14), $p = 0,0345$, RD = 0,37 (95% CI: 0,10; 0,63), $p = 0,0061$, NNT = 3.

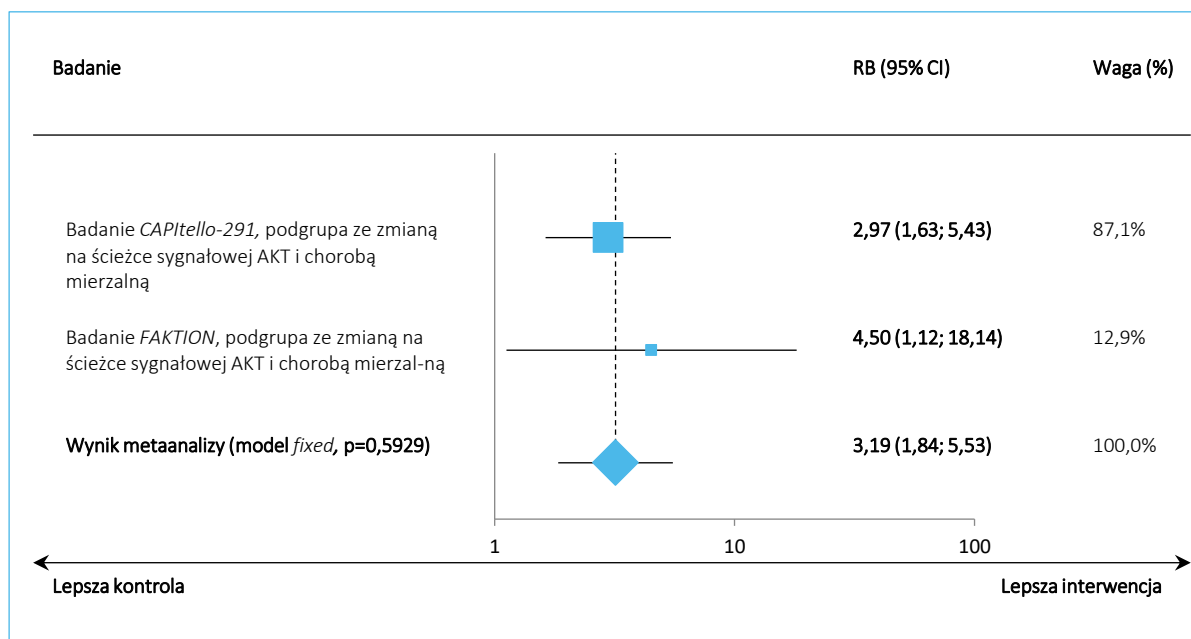
Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego (obiektywna odpowiedź na leczenie); OR = 4,33 (95% CI: 2,24; 8,38), $p < 0,0001$, RB = 3,19 (95% CI: 1,84; 5,53), $p < 0,0001$; RD = 0,21 (95% CI: 0,13; 0,30), $p < 0,0001$, NNT = 5.

Dodatkowo, opisane powyżej dane dotyczące analizy ORR wśród pacjentów ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT podsumowano na poniższych wykresach.

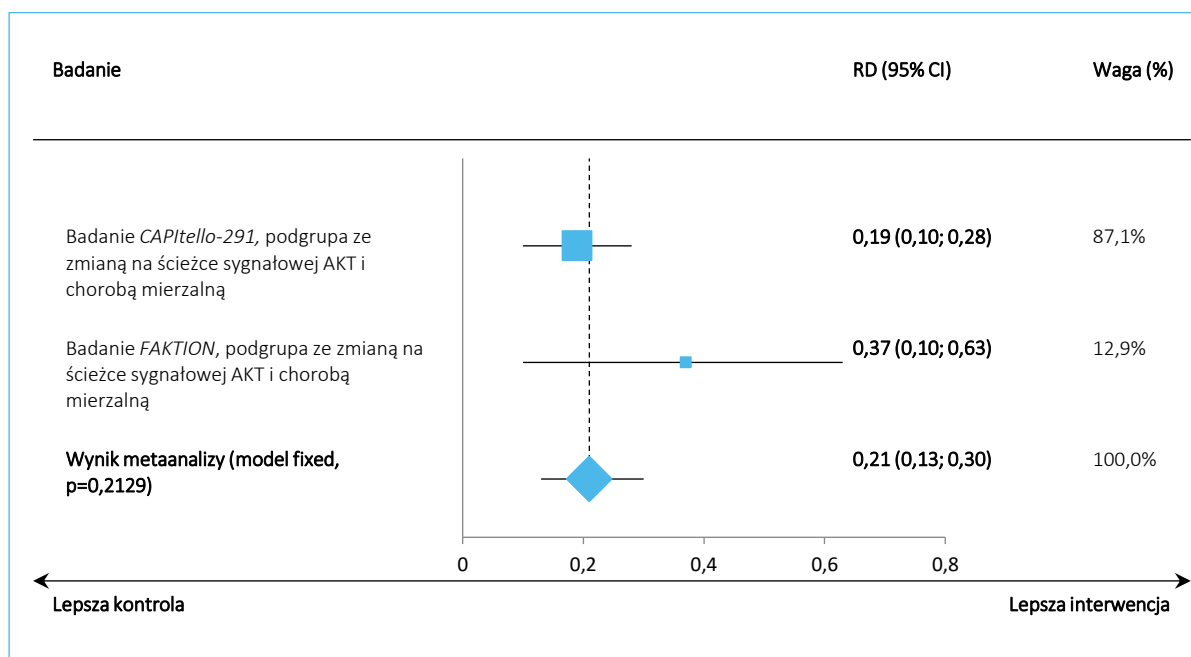
Wykres 8. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena ilorazu szans (OR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPitello-291* oraz *FAKTION*.



Wykres 9. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena korzyści względnej (RB); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.



Wykres 10. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena różnicy ryzyka (RD); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.



Dodatkowo, ze strony badania *CAPItello-291* dostępne były szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie obserwowanej u pacjentów z mutacją *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*: odsetki pacjentów, u których jako najlepszą odpowiedź odnotowano odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR), chorobę

stabilną (StD) lub progresję choroby (PD) oraz odsetek pacjentów z korzyścią kliniczną, CBR (z ang. *Clinical Benefit Rate*), definiowany jako odsetek osób uzyskujących CR, PR lub StD (bez kolejnej terapii przeciwnowotworowej) utrzymującej się ≥ 24 tygodnie po randomizacji – dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 29. Najlepsza odpowiedź na leczenie i korzyść kliniczna; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie CAPItello-291.

Badanie (źródło danych)	oceniany para- metr	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 obsza- rze 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 obsza- rze 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) 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)	Nieoceniałny	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 ²	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

1 ryzyko względne;

2 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*).

W grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV obserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi częściowej (PR), definiowanej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, w porównaniu do grupy otrzymującej PBO+FULV, RB = 2,52 (95% CI: 1,37; 4,66), p = 0,0031; RD = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,22), p = 0,0011, NNT = 8. Prawdopodobieństwo osiągnięcia choroby stabilnej, utrzymującej się przez ≥ 8 tygodni również było istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RB = 1,32 (95% CI: 1,03; 1,69), p = 0,0289, RD = 0,13 (95% CI: 0,02; 0,25), p = 0,0243, NNT = 8. Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej, jednak CR

odnotowano jedynie u pojedynczych analizowanych pacjentów, co ogranicza możliwości wnioskowania na tej podstawie. Ogółem, prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej, obejmującej odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową i chorobę stabilną było istotnie wyższe w grupie interwencji (CAPI+FULV) niż w grupie kontrolnej (PBO+FULV), RB = 2,03 (95% CI: 1,49; 2,76), $p < 0,0001$; RD = 0,29 (95% CI: 0,18; 0,39), $p < 0,0001$, NNT = 4.

Wśród pacjentów leczonych kapiwasertybem z fulwestrantem obserwowano istotnie niższe ryzyko stwierdzenia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,43 (95% CI: 0,30; 0,62), $p < 0,0001$, RD = -0,26 (95% CI: -0,37; -0,16), $p < 0,0001$, NNH = 4.

Ponadto, dostępne były wyniki odnośnie oceny odpowiedzi na leczenie dla populacji ogólnych badań *CAPitello-291* i *FAKTION*, obejmujących chorych z oraz bez zmian w obrębie szlaku AKT. Ze względu na ograniczoną dostępność odpowiednich danych dla poszukiwanej podgrupy docelowej z badania *FAKTION*, przeprowadzono metaanalizy uwzględniające wyniki dla populacji ogólnych badań *CAPitello-291* i *FAKTION*. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia przeprowadzonych analiz.

Ze strony badania *CAPitello-291*, dla większości punktów końcowych uwzględnionych w ocenie odpowiedzi na leczenie, dostępne były wyniki dla populacji ogólnej badania, tj. wszystkich chorych poddanych randomizacji (N=708), a dla ORR – wyłącznie dla pacjentów z chorobą mierzalną (N=630, 89,0% populacji ogólnej). Ze strony badania *FAKTION* przedstawiono dwa zestawy danych uwzględniające zbliżone grupy chorych: populację ogólną badania, tj. wszystkich chorych poddanych randomizacji (N=140) oraz wyłącznie pacjentów z chorobą mierzalną (N=99, 70,7% populacji ogólnej). W przedstawionych w poniższej tabeli metaanalizach uwzględniono dostępne wyniki badania *CAPitello-291* oraz wyniki badania *FAKTION* dla grupy chorych zgodnej z grupą uwzględnioną ze strony badania *CAPitello-291*.

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie; dodatkowe wyniki; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291*, *FAKTION*.

Badanie (źródło da- nych)	oceniany pa- rametr	populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)			
ORR							
CAPitello-291 (Turner 2023)	ORR	pacjenci z cho- robą mierzalną	71/310 (22,9%)	39/320 (12,2%)	2,19 (1,42; 3,36) ¹	1,88 (1,31; 2,69) p = 0,0006	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0004
FAKTION (Jones 2020)	ORR	pacjenci z cho- robą mierzalną	20/49 (41%)	6/50 (12%)	5,06 (1,81; 14,11), p=0,0020 ²	3,40 (1,49; 7,74) p = 0,0035	0,29 (0,12; 0,45) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Badanie (źródło danych)	ocenyany parametr	populacja	CAPI+FULV PBO+FULV		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)			
FAKTION # (Jones 2020)	ORR	populacja ogólna	20/69 (29%)	6/71 (8%)	4,42 (1,65; 11,84), p=0,0031 ²	3,43 (1,47; 8,03) p = 0,0045	0,21 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0013
Wynik metaanalizy					2,48 (1,67; 3,69), p<0,0001 (model fixed, p=0,1404)	2,08 (1,50; 2,89), p<0,0001 (model fixed, p=0,1947)	0,18 (0,01 0,36), p=0,0425, NNT=6 (3; 165) (model random, p=0,0418)
CBR							
CAPItello-291 (Turner 2023)	CBR	populacja ogólna	182/355 (51,3%)	111/353 (31,4%)	n.o.	1,63 (1,36; 1,96) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
FAKTION (Jones 2020)	CBR	populacja ogólna	38/69 (55%)	29/71 (41%)	1,78 (0,91; 3,47), p=0,093	1,35 (0,95; 1,92) p = 0,0959	0,14 (-0,02; 0,31) p = 0,0888
FAKTION # (Jones 2020)	CBR	pacjenci z chorobą mierzalną	27/49 (55%)	18/50 (36%)	2,18 (0,97; 4,89), p=0,058	1,53 (0,98; 2,40) p = 0,0624	0,19 (0,00; 0,38) p = 0,0519
Wynik metaanalizy						1,57 (1,34; 1,85), p<0,0001 (model fixed, p=0,3476)	0,19 (0,12; 0,25), p<0,0001, NNT=6 (4; 9) (model fixed, p=0,5391)
Odpowiedź całkowita (CR)							
CAPItello-291 (Turner 2023)	CR	populacja ogólna	4/355 (1,1%)	1/353 (0,3%)	n.o.	3,98 (0,45; 35,41) p = 0,2158	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1789
FAKTION (Jones 2020)	CR	populacja ogólna	0/69 (0%)	0/71 (0%)	n.o.	-	-
FAKTION (Jones 2020)	CR	pacjenci z chorobą mierzalną	0/49 (0%)	0/50 (0%)	n.o.	-	-
Odpowiedź częściowa (PR)							
CAPItello-291 (Turner 2023)	PR	populacja ogólna	68/355 (19,2%)	38/353 (10,8%)	n.o.	1,78 (1,23; 2,57) p = 0,0022	0,08 (0,03; 0,14) NNT = 12 (8; 32) p = 0,0016
FAKTION (Jones 2020)	PR	populacja ogólna	20/69 (29%)	6/71 (8%)	n.o.	3,43 (1,47; 8,03) p = 0,0045	0,21 (0,08; 0,33) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0013
FAKTION # (Jones 2020)	PR	pacjenci z chorobą mierzalną	20/49 (41%)	6/50 (12%)	n.o.	3,40 (1,49; 7,74) p = 0,0035	0,29 (0,12; 0,45) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006
Wynik metaanalizy						2,00 (1,43; 2,80), p=0,0001 (model fixed, p=0,1644)	0,13 (0,01; 0,25), p=0,0271, NNT=8 (5; 68) (model random, p=0,0787)

Badanie (źródło danych)	oceniający parametr	populacja	CAPI+FULV PBO+FULV		OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)			
Choroba stabilna (StD)							
<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	StD (≥8 tyg.)	populacja ogólna	187/355 (52,7%)	152/353 (43,1%)	n.o.	1,22 (1,05; 1,43) p = 0,0109	0,10 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 44) p = 0,0101
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	StD	populacja ogólna	35/69 (51%)	43/71 (61%)	n.o.	0,84 (0,62; 1,13) p = 0,2450	-0,10 (-0,26; 0,07) p = 0,2392
<i>FAKTION #</i> (Jones 2020)	StD	pacjenci z chorobą mierzalną	17/49 (35%)	27/50 (54%)	n.o.	0,64 (0,40; 1,02) p = 0,0603	-0,19 (-0,39; 0,00) p = 0,0487
Wynik metaanalizy						1,04 (0,72; 1,50), p=0,8549 (model <i>random</i> , p=0,0272)	0,01 (-0,18; 0,20), p=0,8904 (model <i>random</i> , p=0,0336)
Progresja choroby (PD)							
<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	PD	populacja ogólna	83/355 (23,4%)	149/353 (42,2%)	n.o.	0,55 (0,44; 0,69) p < 0,0001 ³	-0,19 (-0,26; -0,12) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	PD	populacja ogólna	11/69 (16%)	21/71 (30%)	n.o.	0,54 (0,28; 1,03) p = 0,0623 ³	-0,14 (-0,27; 0,00) p = 0,0508
<i>FAKTION #</i> (Jones 2020)	PD	pacjenci z chorobą mierzalną	10/49 (20%)	17/50 (34%)	n.o.	0,60 (0,31; 1,18) p = 0,1380 ³	-0,14 (-0,31; 0,04) p = 0,1239
Wynik metaanalizy						0,55 (0,45; 0,68), p<0,0001 ³ (model <i>fixed</i> , p=0,9379)	-0,18 (-0,24; -0,12), p<0,0001, NNT=6 (5; 9) (model <i>fixed</i> , p=0,5037)
Brak oceny							
<i>CAPItello-291</i> (Turner 2023)	Nieocenialny	populacja ogólna	13/355 (3,7%)	13/353 (3,7%)	n.o.	0,99 (0,47; 2,11) p = 0,9883	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9883
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	Nieemożliwe do oceny	populacja ogólna	1/69 (1%)	1/71 (1%)	n.o.	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	Brakujące dane	populacja ogólna	2/69 (3%)	0/71 (0%)	n.o.	5,14 (0,25; 105,22) p = 0,2876	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2319
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	Nieemożliwe do oceny	pacjenci z chorobą mierzalną	0/49 (0%)	0/50 (0%)	n.o.	-	-
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	Brakujące dane	pacjenci z chorobą mierzalną	2/49 (4%)	0/50 (0%)	n.o.	5,10 (0,25; 103,59) p = 0,2889	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2268

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

n.o. – nie oceniano;

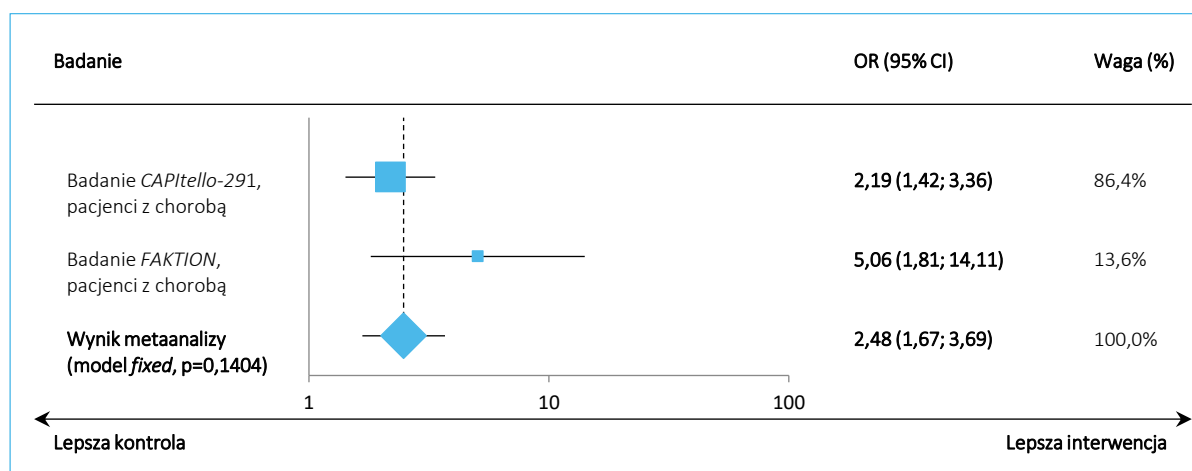
wynik nieuwzględniony w metaanalizie;

- 1 analiza przeprowadzona z wykorzystaniem regresji logistycznej, z dopasowaniem względem następujących czynników: obecność przerzutów do wątroby (tak vs nie), wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 (tak vs nie) wśród pacjentów z chorobą mierzalną;
- 2 analiza metodą regresji logistycznej;
- 3 ryzyko względne.

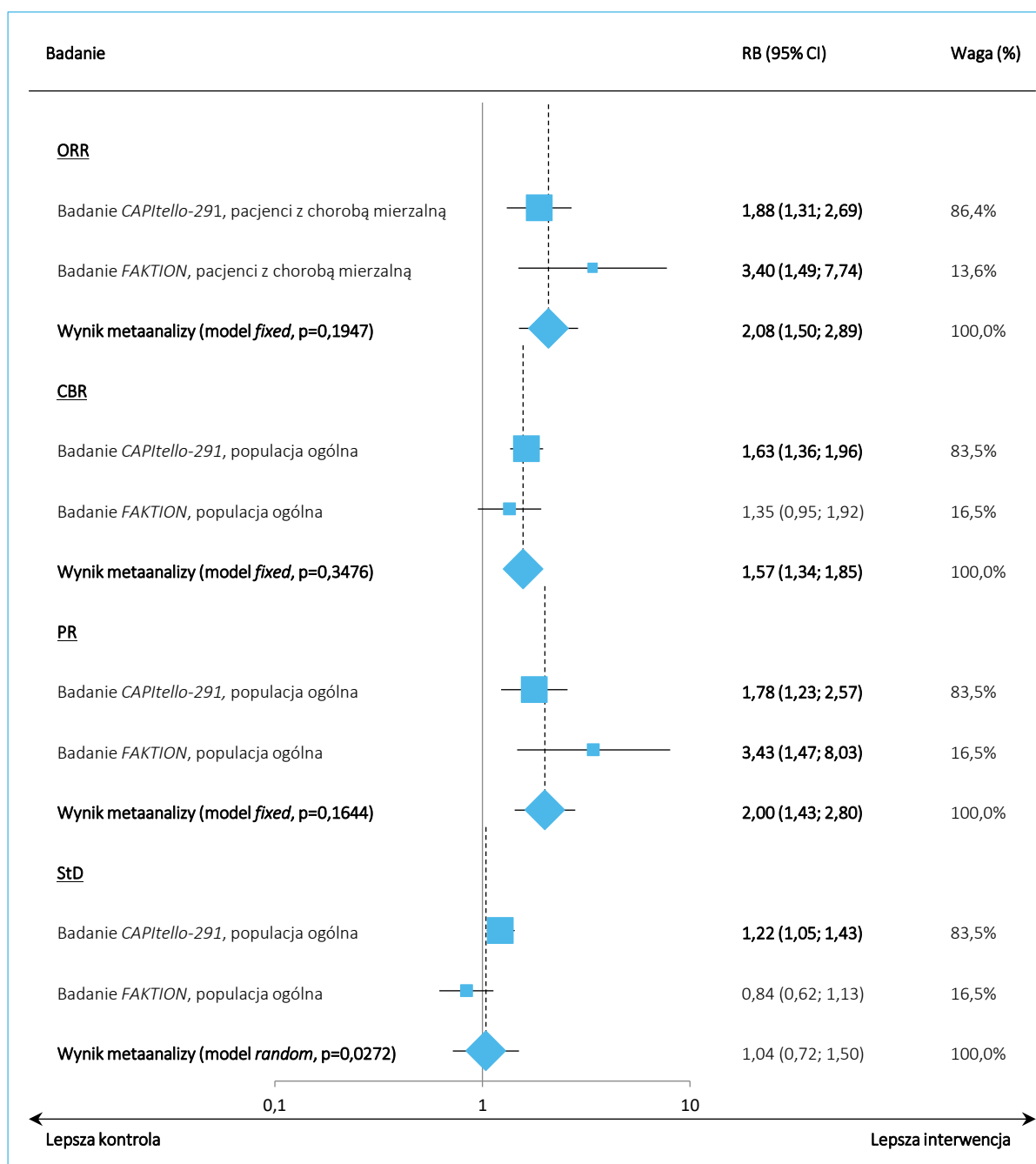
Wyniki przeprowadzonych metaanaliz uwzględniających populacje ogólne badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, obejmujące chorych z oraz bez zmian w obrębie szlaku AKT, wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 2,08 (95% CI: 1,50; 2,89), $p < 0,0001$, RD = 0,18 (95% CI: 0,01 0,36), $p = 0,0425$. Ponadto, odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści klinicznej oraz uzyskania odpowiedzi częściowej i znamienne mniejsze ryzyko progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, odpowiednio: RB = 1,57 (95% CI: 1,34; 1,85), $p < 0,0001$, RD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,25), $p < 0,0001$; RB = 2,00 (95% CI: 1,43; 2,80), $p = 0,0001$, RD = 0,13 (95% CI: 0,01; 0,25), $p = 0,0271$ oraz RR = 0,55 (0,45; 0,68), $p < 0,00012$, RD = -0,18 (-0,24; -0,12), $p < 0,0001$. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (CAPI+FULV vs PBO+FULV) w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia choroby stabilnej, RB = 1,04 (95% CI: 0,72; 1,50), $p = 0,8549$, RD = 0,01 (95% CI: -0,18; 0,20), $p = 0,8904$. W badaniu *CAPItello-291* odnotowano jedynie pojedyncze przypadki odpowiedzi całkowitej, a w badaniu *FAKTION* CR nie zaobserwowano u żadnego pacjenta.

Dodatkowo, na poniższych wykresach podsumowano wyniki metaanaliz oceniających odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej, obejmującej chorych ze zmianą w obrębie szlaku AKT oraz bez takiej zmiany, wraz z danymi źródłowymi uwzględnionymi w obliczeniach.

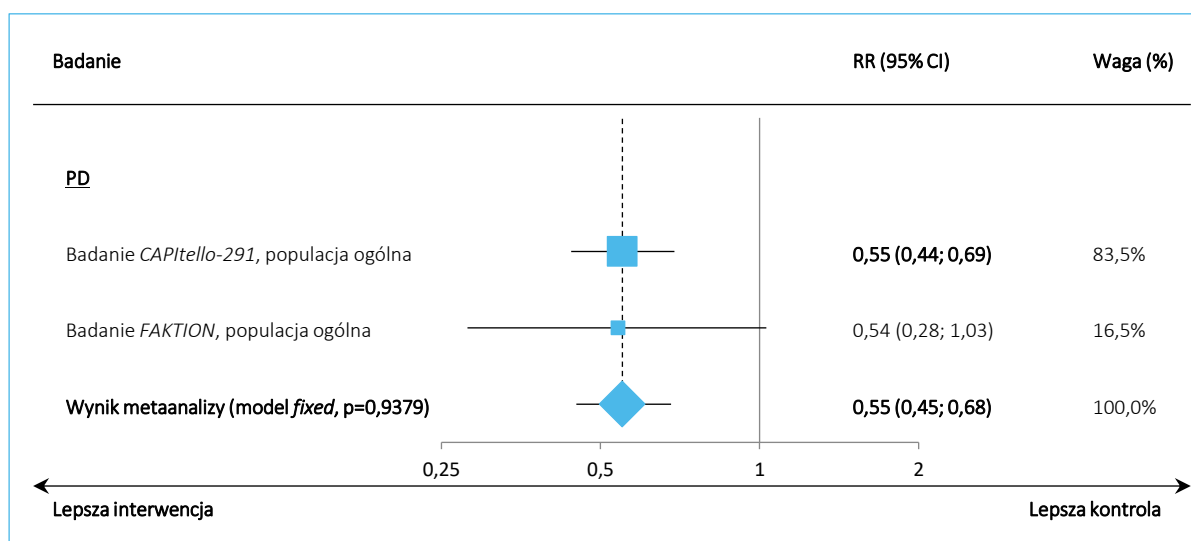
Wykres 11. Odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena ilorazu szans (OR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.



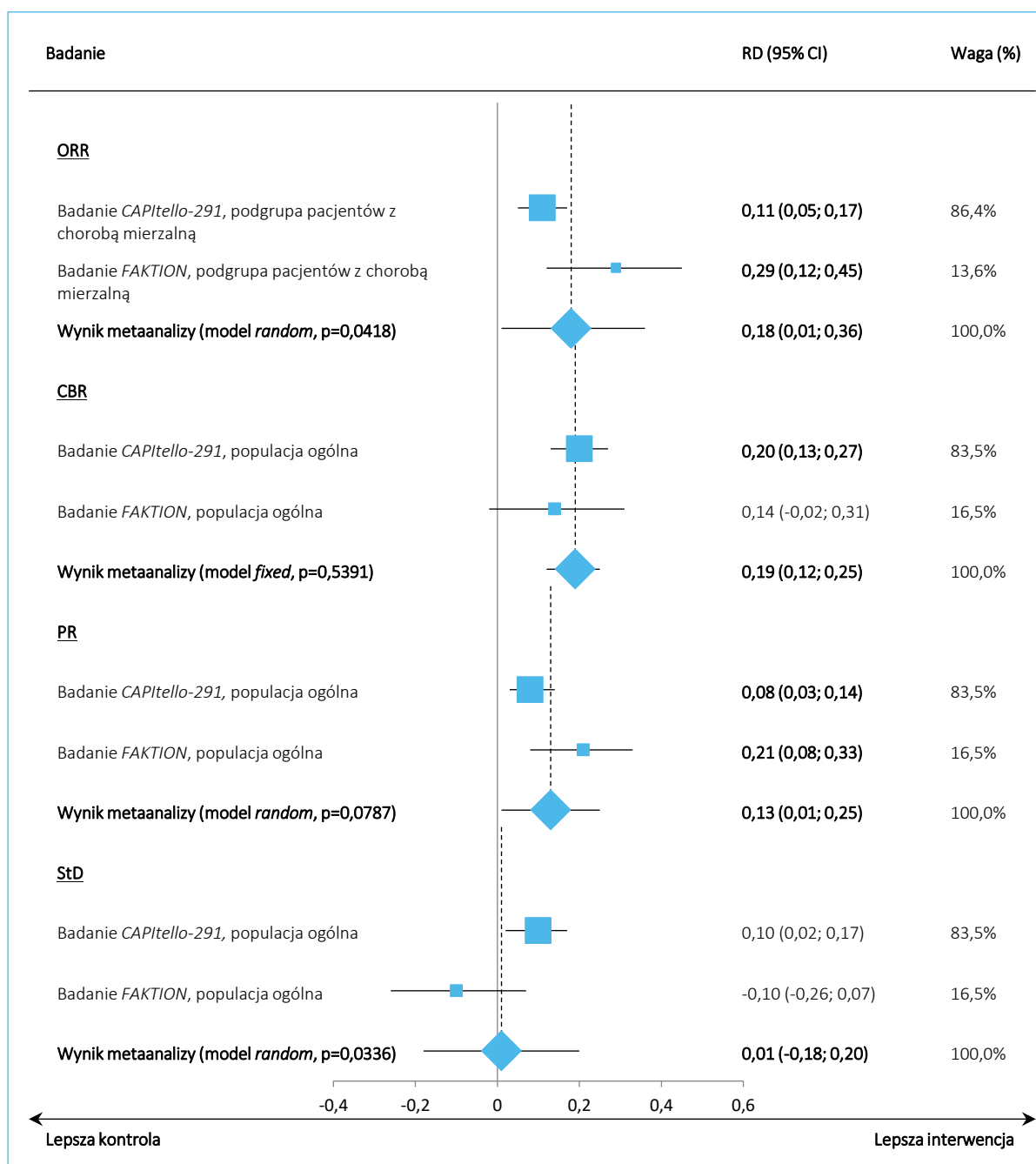
Wykres 12. Odpowiedź na leczenie (ORR, CBR, PD, Std) – ocena korzyści względnej (RB); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.



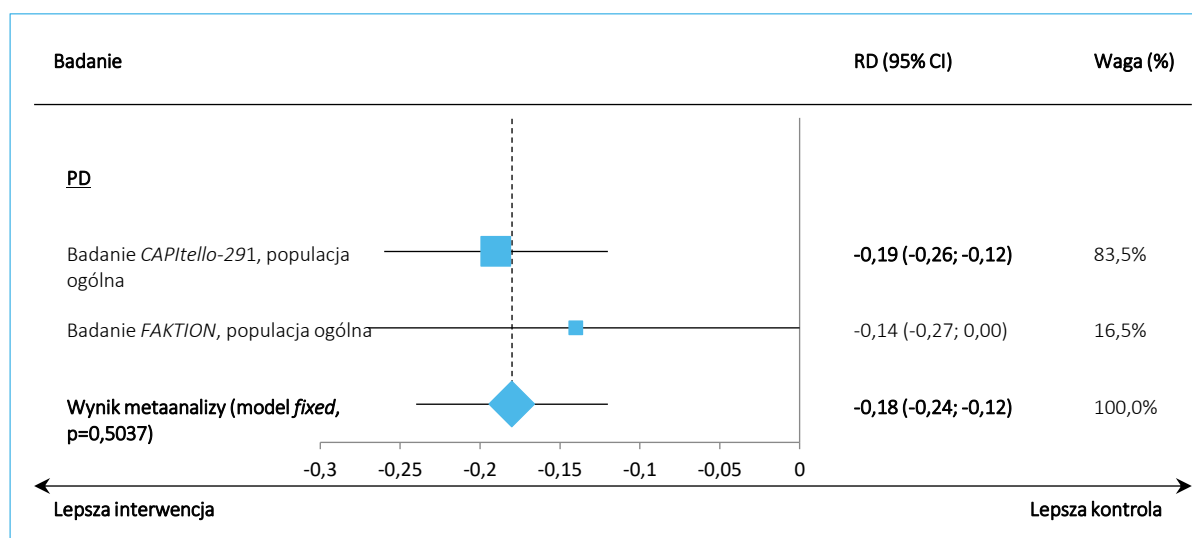
Wykres 13. Odpowiedź na leczenie (PD) – ocena ryzyka względnego (RR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.



Wykres 14. Odpowiedź na leczenie (ORR, CBR, PD, StD) – ocena różnicy ryzyka (RD); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION*.



Wykres 15. Odpowiedź na leczenie (PD) – ocena różnicy ryzyka (RD); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań *CAPitello-291* oraz *FAKTION*.



5.4.5.1 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W badaniach *CAPitello-291* i *FAKTION*, w ramach analizy odpowiedzi na leczenie oceniano również czas trwania odpowiedzi, DoR (z ang. *Duration of Response*), definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub całkowitej) do daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (w przypadku braku progresji).

W kolejnej tabeli zebrano dostępne dane dotyczące oceny DoR w analizowanych badaniach: wyniki badania *CAPitello-291* dla podgrupy pacjentów z chorobą mierzalną i mutacją *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN* oraz, dodatkowo, wyniki badań *CAPitello-291* i *FAKTION* dla grup pacjentów z chorobą mierzalną, obejmujących zarówno pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej *AKT*, jak i pacjentów bez takich zmian.

Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi (DoR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.

Badanie (źródło danych)	populacja	CAPI+FULV		PBO+FULV	
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej <i>AKT</i> i cho- robą mierzalną	132	9,4 (7,4; 19,5)	124	8,6 (3,8; 9,2)
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	pacjenci z chorobą mierzalną	310	9,8 (7,6; 19,5)	320	8,4 (5,3; 17,6)
<i>FAKTION</i> (Jones 2020)	pacjenci z chorobą mierzalną	49	7,06 (3,84; 9,92)	50	5,03 (2,66; NO)

NO – nie osiągnięto.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W badaniu *CAPItello-291*, w ramach analizy przeprowadzonej wśród chorych z chorobą mierzalną i mutacją *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN* mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 9,4 miesiąca dla grupy interwencji i 8,6 miesiąca dla grupy kontrolnej.

5.4.5.2 Odpowiedź na leczenie, ocena BIRC

W badaniu *CAPItello-291*, obok analizy odpowiedzi na leczenie prowadzonej zgodnie z oceną badaczy, przedstawiono wyniki analizy prowadzonej zgodnie z oceną niezależnej zaślepionej komisji centralnej (BIRC). Dostępne wyniki dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*) oraz, dodatkowo, populacji ogólnej badania, obejmującej chorych z oraz bez poszukiwanych zmian genetycznych, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 32. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ocena BIRC; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPItello-291*.

Badanie (źródło danych)	oceniany para- metr	populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)		
Podgrupa chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN)						
CAPItello-291 (Turner 2023)	ORR	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	38/155 (24,5%)	10/134 (7,5%)	3,29 (1,70; 6,34) p = 0,0004	0,17 (0,09; 0,25) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001
CAPItello-291 (Turner 2023)	CR	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	1/155 (0,6%)	0/134 (0,0%)	2,60 (0,11; 63,20) p = 0,5580	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4925
CAPItello-291 (Turner 2023)	PR	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	37/155 (23,9%)	10/134 (7,5%)	3,20 (1,65; 6,18) p = 0,0005	0,16 (0,08; 0,24) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001
CAPItello-291 (Turner 2023)	StD (≥8 tyg.)	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	82/155 (52,9%)	54/134 (40,3%)	1,31 (1,02; 1,69) p = 0,0358	0,13 (0,01; 0,24) NNT = 8 (5; 86) p = 0,0307
CAPItello-291 (Turner 2023)	PD	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	31/155 (20,0%)	60/134 (44,8%)	0,45 (0,31; 0,64) p < 0,0001	-0,25 (-0,35; -0,14) NNH = 5 (3; 8) p < 0,0001
CAPItello-291 (Turner 2023)	Nieocenialny	podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT	3/155 (1,9%)	9/134 (6,7%)	0,29 (0,08; 1,04) p = 0,0579	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0490
Populacja ogólna						
CAPItello-291 (Turner 2023)	ORR	populacja ogólna	69/355 (19,4%)	30/353 (8,5%)	2,29 (1,53; 3,42) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,16) NNT = 10 (7; 17) p < 0,0001
CAPItello-291 (Turner 2023)	CR	populacja ogólna	2/355 (0,6%)	0/353 (0,0%)	4,97 (0,24; 103,19) p = 0,3000	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2459

Badanie (źródło danych)	oceniający para- metr	populacja	CAPI+FULV	PBO+FULV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
			n/N (%)	n/N (%)		
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	PR	populacja ogólna	67/355 (18,9%)	30/353 (8,5%)	2,22 (1,48; 3,33) p = 0,0001	0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 19) p < 0,0001
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	StD (≥8 tyg.)	populacja ogólna	182/355 (51,3%)	157/353 (44,5%)	1,15 (0,99; 1,35) p = 0,0714	0,07 (-0,01; 0,14) p = 0,0698
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	PD	populacja ogólna	86/355 (24,2%)	145/353 (41,1%)	0,59 (0,47; 0,74) p < 0,0001	-0,17 (-0,24; -0,10) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
<i>CAPitello-291</i> (Turner 2023)	Nieoceniający	populacja ogólna	17/355 (4,8%)	19/353 (5,4%)	0,89 (0,47; 1,68) p = 0,7194	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7192

W podgrupie pacjentów z mutacją *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*, w opisywanej analizie prowadzonej według oceny BIRC, podobnie jak w analogicznej analizie prowadzonej wg oceny badaczy, w grupie interwencji zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi częściowej (PR) i choroby stabilnej utrzymującej się przez co najmniej 8 tygodni oraz znacznie niższe ryzyko stwierdzenia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi w porównaniu do grupy kontrolnej, oraz pojedyncze przypadki odpowiedzi całkowitej, występujące ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach. W analizie przeprowadzonej w populacji ogólnej badania odnotowano zbliżone wyniki dla większości punktów końcowych.

Ogółem, wyniki analizy odpowiedzi na leczenie prowadzonej zgodnie z oceną niezależnej zaślepionej centralnej komisji (BIRC) były spójne z wynikami analogicznych analiz prowadzonych według oceny badaczy.

5.4.6 Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)

W badaniu *CAPitello-291* uwzględniono ocenę punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*), wyniki analizy PROs dla daty odcięcia danych 15.08.2022 odnaleziono w publikacji głównej Turner 2023, publikacji pełnotekstowej Oliveira 2024 i w abstrakcie konferencyjnym Rugo 2024b.

Zgodnie z informacjami podanymi w wymienionych publikacjach, ocenę jakości życia prowadzono na podstawie następujących kwestionariuszy, wypełnianych przez pacjentów: EORTC-QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Core Quality of Life Questionnaire [QLQ-C30]*) oraz EORTC-QLQ-BR23 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire breast module [BR23]*). Wymagano, aby włączeni pacjenci wypełniali

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

wymienione kwestionariusze w wybranych punktach czasowych: w pierwszym dniu 1. cyklu, następnie co 4 tygodnie do czasu wystąpienia drugiej progresji choroby, i w momencie zakończenia leczenia. Chorzy powinni wypełniać wszystkie kwestionariusze na urządzeniach elektronicznych w domu lub w ośrodku leczniczym (jeśli ocena była prowadzona w tym samym czasie, w którym zaplanowano wizytę pacjenta w ośrodku). Pacjenci, którzy zakończyli leczenie z innej przyczyny niż progresja choroby, wypełniali wymienione kwestionariusze w momencie zakończenia leczenia, a następnie do czasu pierwszej progresji choroby występującej podczas stosowania kolejnej terapii.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań oceniających jakość życia pacjentów, uwzględnianych w punktacji dla pięciu domen funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, 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 apetytu, 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 (*functional 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.

Kwestionariusz EORTC BR-23 to zwalidowany kwestionariusz, stanowiący moduł EORTC QLQ-C30, celowany na ocenę pacjentów z rakiem piersi. Obejmuje 23 pytania uwzględniane w czterech domenach funkcjonalnych (wizerunek ciała, funkcjonowanie seksualne, zainteresowanie życiem seksualnym, rokowanie) oraz czterech domenach objawów (zdarzenia niepożądane, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramienia, martwienie się wypadaniem włosów).

W badaniu *CAPItello-291* wśród parametrów analizowanych na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23 uwzględniono średnią zmianę wyniku punktowego w stosunku do wartości początkowej oraz medianę czasu do pogorszenia (TTD, z ang. *Time To Deterioration*), definiowanego jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej. W analizie średniej zmiany punktacji, wyznaczanej za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wykorzystano model mieszany dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, z ang. *Mixed Model Repeat Measures*). Medianę TTD

wyznaczano za pomocą metody Kaplana-Meiera, a wartości hazardu względnego wraz z 95% przedziałami ufności konstruowano wykorzystując stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Coxa.

W badaniu *FAKTION* nie prowadzono oceny jakości życia związanej ze zdrowiem.

W tabeli poniżej zebrano dostępne dane odnośnie oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*).

Tabela 33. Jakość życia, ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPItello-291* (Oliveira 2024).

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		
				I. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	I. 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.

Średnia zmiana wyniku punktowego GHS/QoL EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej wyniosła -0,60 pkt. dla grupy interwencji oraz -3,73 pkt. dla grupy kontrolnej. W obu przypadkach nie przekroczono granicy istotności klinicznej (10 pkt.) i ogólna jakość życia została zachowana na poziomie względnie podobnym do wyjściowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,12 (95% CI: -0,97; 7,21).

Na potrzeby analiz przeprowadzonych przez autorów badania „pogorszeniem” określano utrzymujące się zmniejszenie wyniku uzyskanego w analizowanym kwestionariuszu o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej. Tak zdefiniowane pogorszenie w skali GHS/QoL odnotowano u 43 chorych leczonych CAPI+FULV oraz u 36 pacjentów otrzymujących PBO+FULV. Mediana czasu do zdarzenia wynosiła 18,5 mies. w grupie interwencji i 13,8 mies. w grupie kontrolnej. Przedkładało się to na znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (TTD, z ang. *Time To Deterioration*) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej, HR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98).

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia prowadzonej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a także EORTC QLQ-BR23 były dostępne wyłącznie dla populacji ogólnej badania *CAPItello-291*, obejmującej chorych z oraz bez zmian w obrębie szlaku AKT. Autorzy badania podali jednak informację, że dla wszystkich analizowanych punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs) wyniki uzyskane dla podgrupy chorych z mutacją *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN* były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej badania.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia w populacji ogólnej badania *CAPITello-291*, na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23.

Tabela 34. Jakość życia, ocena wg kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23; dodatkowe wyniki; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie *CAPItello-291* (Oliveira 2024, Rugo 2024b).

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		
						I. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	I. 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=300 ⁴]	-5,62 (-7,86;-3,37) [N=287 ⁴]	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=300 ⁴]	-2,30 (-3,97;-0,63) [N=287 ⁴]	-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=300 ⁴]	-5,96 (-8,74;-3,17) [N=287 ⁴]	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=300 ⁴]	-4,05 (-5,91;-2,18) [N=287 ⁴]	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=300 ⁴]	-3,05 (-5,50;-0,60) [N=287 ⁴]	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=300 ⁴]	-5,39 (-7,64;-3,13) [N=287 ⁴]	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=300 ⁴]	5,61 (2,98; 8,23) [N=287 ⁴]	-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=300 ⁴]	5,88 (3,38; 8,37) [N=287 ⁴]	-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)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Oceniany parametr	Wartość początkowa, średnia (SD) <i>(Oliveira 2024)</i>		Średnia zmiana w stos. do wart. pocz. (95% CI) ¹ <i>(Rugo 2024b)</i>		MD (95% CI) ² <i>(Oliveira 2024)</i>	TTD <i>(Oliveira 2024)</i>				HR (95% CI) ³ <i>(Oliveira 2024)</i>
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV		CAPI+FULV		PBO+FULV		
						I. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Nudności i wymioty	5,4 (13,6) [N=313]	7,3 (14,9) [N=308]	3,01 (1,77; 4,25) [N=300 ⁴]	2,28 (0,85; 3,71) [N=287 ⁴]	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=300 ⁴]	6,45 (3,60; 9,30) [N=287 ⁴]	-2,73 (-6,40; 0,94)	82	22,1 (15,6; NO)	78	18,4 (13,8; NO)	0,85 (0,62; 1,16)
Bezsennaść	31,8 (29,8) [N=313]	30,5 (27,8) [N=308]	-2,99 (-5,52;-0,45) [N=300 ⁴]	-1,21 (-4,12; 1,70) [N=287 ⁴]	-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=287 ⁴]	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=300 ⁴]	3,48 (1,01; 5,96) [N=287 ⁴]	-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=300 ⁴]	2,75 (-0,04; 5,55) [N=287 ⁴]	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 <i>(Functional domain)</i>										
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)
Funkcjonowaie 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)
Zainteresowa- nie życiem sek- sualnym	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)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Oceniany parametr	Wartość początkowa, średnia (SD) <i>(Oliveira 2024)</i>		Średnia zmiana w stos. do wart. pocz. (95% CI) ¹ <i>(Rugo 2024b)</i>		MD (95% CI) ² <i>(Oliveira 2024)</i>	TTD <i>(Oliveira 2024)</i>				HR (95% CI) ³ <i>(Oliveira 2024)</i>
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV		CAPI+FULV		PBO+FULV		
						I. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Domena objawów <i>(Symptom domain)</i>										
Zdarzenia nie-pożądane	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 (*functional 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 (*functional scales*) i ogólnego stanu zdrowia (*global health status, GHS/QoL*) średnia zmiana wyniku >0 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV; 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 wyniku 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.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Ogółem, dostępność danych dotyczących analizy jakości życia była wysoka, odsetki pacjentów wypełniających kwestionariusz EORTC QLQ-C3 wynosiły 86% (300/349) dla grupy CAPI+FULV oraz 84% (288/344) dla grupy PBO+FULV; dla kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 było to odpowiednio: 84% (293/349) oraz 82% (282/344).

Ogólną jakość życia, wyrażaną jako wskaźnik GHS/QoL EORTC QLQ-C30 początkowo oceniono na średnio 66,8 pkt. dla grupy interwencji i 67,7 pkt. dla grupy kontrolnej. Przez cały czas trwania badania w obu grupach punktacja w skali GHS/QoL utrzymywała się na podobnym poziomie (średnia zmiana była równa -2,52 pkt. dla grupy CAPI+FULV i -5,62 dla grupy PBO+FULV, w żadnej z grup nie została zatem przekroczona granica istotności klinicznej). Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie wielkości zmiany punktacji GHS/QoL (MD, *mean difference*) wyniosła 3,10 pkt. (95% CI: 0,21; 5,98). Dla domen funkcjonalnych również średnia zmiana punktacji wyniosła <10 pkt zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, a wielkość zmiany była porównywalna dla obu analizowanych grup. Wśród domen objawów uwzględnionych w analizie, odnotowano istotne zwiększenie nasilenia biegunki w grupie CAPI+FULV. W grupie interwencji średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej była równa 21,24 pkt. przy średniej zmianie równej 2,75 pkt. w grupie kontrolnej, co przekładało się na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na niekorzyść CAPI+FULV, MD = 18,49 (95% CI: 14,96; 22,01). Dla pozostałych analizowanych domen objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz pojedynczych symptomów (duszność, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia) zmiany punktacji względem wartości początkowej nie były istotne klinicznie (średnia różnica <10 pkt.). W większości przypadków wielkość zmiany w obu grupach była zbliżona, istotne statystycznie różnice na korzyść CAPI+FULV odnotowano dla następujących domen: ból (MD = -5,51 [95% CI: -8,65; -2,37]), zaparcia (MD = -9,38 [95% CI: -12,50; -6,25]).

W ramach analizy GHS/QoL, pogorszenie definiowane jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej odnotowano u 97 chorych leczonych CAPI+FULV oraz u 109 pacjentów otrzymujących PBO+FULV. Mediana czasu do zdarzenia wynosiła 24,9 mies. dla grupy interwencji i 12,0 mies. dla grupy kontrolnej, co przedkładało się na istotne wydłużenie czasu do pogorszenia (TTD) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej, HR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92). Dla większości domen funkcjonalnych oraz domen objawów uwzględnionych w analizie odnotowano brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu do pogorszenia (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszność, bezsenność i zmniejszenie apetytu). W niektórych analizach zaobserwowano istotne skrócenie

(biegunka) lub istotne wydłużenie czasu do TTD (pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, zaparcia) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej.

W ramach analizy prowadzonej na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu do pogorszenia dla następujących domen funkcjonalnych i domen objawów: wizerunek ciała, funkcjonowanie seksualne, rokowanie, zdarzenia niepożądane, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramienia, martwienie się wypadaniem włosów.

Ponadto, w analizie PROs uwzględniono kwestionariusz PGI-TT (*Patient Global Impression of Treatment Tolerability*), wypełniany przez pacjentów w pierwszym dniu 1. cyklu, co 2 tygodnie do 12. tygodnia badania, następnie co 4 tygodnie do czasu zakończenia leczenia i po 4 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki leku. Kwestionariusz PGI-TT obejmuje jedną pozycję, odzwierciedlającą ogólną tolerancję leczenia przez chorego. W odpowiedzi na pytanie: „W ciągu ostatnich 7 dni, jak bardzo uciążliwe były skutki uboczne leczenia przeciwnowotworowego?” pacjent wybiera jedną z następujących odpowiedzi: „bardzo” (*very much*), „znacznie” (*quite a bit*), „trochę” (*somehow*), „nieznacznie” (*a little bit*) lub „wcale” (*not at all*).

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące oceny tolerancji leczenia przez pacjentów na podstawie wyników kwestionariusza PGI-TT. Analizy przeprowadzono dla populacji ogólnej badania, tj. chorych z oraz bez zmian w obrębie szlaku AKT.

Tabela 35. Jakość życia, ocena wg kwestionariusza PGI-TT; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie CAPItello-291 (Oliveira 2024).

Oceniany parametr	CAPI+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR/RB (95% CI)	RD (95% CI)
Pacjenci doświadczający uciążliwych skutków ubocznych leczenia				
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia ² – 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 ² – 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 ² – 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 ² – 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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Oceniany parametr	CAPI+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR/RB (95% CI)	RD (95% CI)
Odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia ² – 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 ² – 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
Pacjenci z niewielkim nasileniem lub brakiem uciążliwych skutków ubocznych leczenia				
Odsetek pacjentów z niewielkim nasileniem lub brakiem uciążliwych skutków ubocznych leczenia ¹ – 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: „wcale” lub „nieznacznie”;

2 obejmuje pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi: „bardzo”, „znacznie” lub „trochę”.

Wyjściowo, w obu grupach większość pacjentów raportowała, że skutki uboczne leczenia były uciążliwe „nieznacznie” lub „wcale”.

Na początkowym etapie leczenia, odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia był istotnie wyższy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone kapiwasertybem z fulwestrantem w porównaniu do grupy chorych leczonych fulwestrantem w monoterapii, RR = 2,68 (95% CI: 2,02; 3,56) w 15. dniu 1. cyklu, RR = 1,93 (95% CI: 1,46; 2,55) w 1. dniu 2. cyklu, RR = 1,65 (95% CI: 1,24; 2,20) w 1. dniu 3. cyklu. Przy dłuższym czasie leczenia, odsetek pacjentów leczonych CAPI+FULV raportujących uciążliwe skutki uboczne leczenia zmniejszył się, zbliżając się do odsetka chorych z „bardzo”, „znacznie” lub „trochę” uciążliwymi objawami w grupie PBO+FULV, w związku z czym nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RR = 1,37 (95% CI: 1,00; 1,89) w 1. dniu 4. cyklu, RR = 1,30 (95% CI: 0,93; 1,82) w 1. dniu 5. cyklu, RR = 0,84 (95% CI: 0,50; 1,41) w 1. dniu 6. cyklu.

W 1. dniu 6. cyklu leczenia większość pacjentów wypełniających kwestionariusz PGI-TT raportowała brak („wcale”) lub „nieznacznie” uciążliwe skutki uboczne leczenia (76% w grupie interwencji vs 75% w grupie kontrolnej), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 1,01 (0,89; 1,13).

Ponadto, w analizie PROs uwzględniono ocenianą przez pacjentów wersję oceny występowania zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z planem badania, chorzy wypełniali kwestionariusz PRO-CTCAE (*Patient Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w wybranych punktach czasowych: w pierwszym dniu 1. cyklu, co 2 tygodnie do 12. tygodnia, następnie co 4 tygodnie do

zakończenia leczenia oraz 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Pacjenci oceniali nasilenie i/lub częstość występowania następujących objawów doświadczanych podczas leczenia przeciwnowotworowego, wybranych na podstawie analizy profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fulwestrantu i/lub kapiwasertybu oraz przy uwzględnieniu innych wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy: owrzodzenia jamy ustnej lub gardła, biegunka, wysypka, świąd skóry, drętwienie lub mrowienie dłoni i stóp.

Dane dotyczące oceny wybranych objawów, przez pacjentów na podstawie wyników kwestionariuszem PRO-CTCAE przedstawiono w kolejnej tabeli (dane były dostępne jedynie dla populacji ogólnej).

Tabela 36. Jakość życia, ocena wg kwestionariusza PRO-CTCAE; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie CA-Pltello-291 (Oliveira 2024).

Oceniany punkt końcowy	Wyniki
Biegunka	- W 15. dniu 1. cyklu odsetek pacjentów raportujących występowanie luźnych lub wodnistych stolców „często” (<i>frequently</i>) lub „prawie zawsze” (<i>almost constantly</i>) był o 29% wyższy w grupie CAPI+FULV niż w grupie PBO+FULV - Odsetek pacjentów raportujących występowanie luźnych lub wodnistych stolców „często” (<i>frequently</i>) lub „prawie zawsze” (<i>almost constantly</i>) zmniejszał się w kolejnych cyklach leczenia - Odsetek pacjentów w grupie CAPI+FULV, raportujących występowanie luźnych lub wodnistych stolców częściej niż „okazjonalnie” (<i>occasionally</i>) był najwyższy w 15. dniu 1. cyklu (91/293, 31%) i zmniejszał się w kolejnych cyklach leczenia
Wysypka	W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów raportowała brak występowania wysypki
Świąd skóry	W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów określała nasilenie świądu skóry jako „brak” (<i>none</i>) lub „łagodne” (<i>mild</i>)
Owrzodzenia jamy ustnej lub gardła	W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów określała nasilenie owrzodzeń jamy ustnej lub gardła jako „brak” (<i>none</i>) lub „łagodne” (<i>mild</i>)
Drętwienie lub mrowienie dłoni i stóp	W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów określała nasilenie drętwienia lub mrowienia dłoni i stóp jako „brak” (<i>none</i>) lub „łagodne” (<i>mild</i>)

W grupie interwencji (CAPI+FULV) odsetek pacjentów raportujących występowanie luźnych lub wodnistych stolców częściej niż „okazjonalnie” był najwyższy w 15. dniu 1. cyklu i zmniejszał się w kolejnych cyklach leczenia.

W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów raportowała brak występowania wysypki oraz „brak” (*none*) lub „łagodne” (*mild*) nasilenie świądu skóry, owrzodzeń jamy ustnej lub gardła oraz drętwienia lub mrowienia dłoni i stóp.

5.5 Bezpieczeństwo

W obu analizowanych badaniach odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa. Dla obu z nich zaprezentowano dane z najnowszego odcięcia danych: w próbie *CAPitello-291* była to data 15 sierpnia 2022 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji 13,0 (zakres: 0,0-25,0) miesięcy w grupie CAPI+FULV i 12,7 (zakres: 0,0-22,3) miesiąca w grupie PBO+FULV, a w badaniu *FAKTION* była to data 25 listopada 2021 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji 58,5 (IQR: 45,9-64,1) miesiąca dla CAPI+FULV i 62,3 (IQR: 62,1-70,3) miesiąca dla PBO+FULV. Tylko w przypadku poszczególnych SAEs w próbie *FAKTION* wykorzystano dane wcześniejsze, a mianowicie dla daty 30 stycznia 2019 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji wynoszącej 4,9 mies. (IQR: 1,6-11,6) dla głównej analizy PFS (publikacja *Jones 2020*).

Dodatkowo zaprezentowano także dane odnośnie trzech zdarzeń – AEs prowadzących do zgonu i zwiększonego stężenia kreatyniny z dokumentu *EPAR 2024* dla badania *CAPitello-291* oraz AEs prowadzących do zgonu i nadwrażliwości z publikacji *Jones 2020* dla badania *FAKTION*, gdyż zostały one wytypowane do uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim niniejszego raportu.

5.5.1 Populacja ITT

5.5.1.1 Ogólne kategorie AEs

Informacje na ten temat odnaleziono w obu analizowanych próbach dotyczących porównania kapiwasertybu z placebo, obu w skojarzeniu z fulwestrantem. Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; CAPI+FULV vs PBO+FUL; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Badanie	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		CAPI+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)		
Jakiekolwiek AEs	<i>CAPitello-291</i>	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
	<i>FAKTION</i>	69/69 (100%)	69/71 (99%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2511	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2367
Jakiekolwiek SAEs	<i>CAPitello-291</i>	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

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Badanie	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		CAPI+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia		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
AEs prowadzące do przerwania dawkowania		124/355 (34,9%)**	36/350 (10,3%)	3,40 (2,42; 4,77) p < 0,0001	0,25 (0,19; 0,31) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
AEs prowadzące do redukcji dawki		70/355 (19,7%)***	6/350 (1,7%)	11,50 (5,06; 26,13) p < 0,0001	0,18 (0,14; 0,22) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
AEs prowadzące do zgonu	<i>CAPItello-291</i>	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
	<i>FAKTION</i>	2*#/69 (%*)	0/71 (0%)	5,14 (0,25; 105,22) p = 0,2876	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2319
SAEs prowadzące do zgonu	<i>CAPItello-291</i>	4^^/355 (1,1%)	1^/350 (0,3%)	3,94 (0,44; 35,11) p = 0,2187	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1810

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** mediana czasu do pierwszej przerwy w dawkowaniu CAPI wynosiła 16 dni (IQR: 15; 44), zakres: 4-527);

*** mediana czasu do pierwszej redukcji dawki CAPI wynosiła 35 dni (IQR: 29; 56), zakres: 8-253); 75% obserwowanych redukcji wystąpiło w ciągu pierwszych 66 dni;

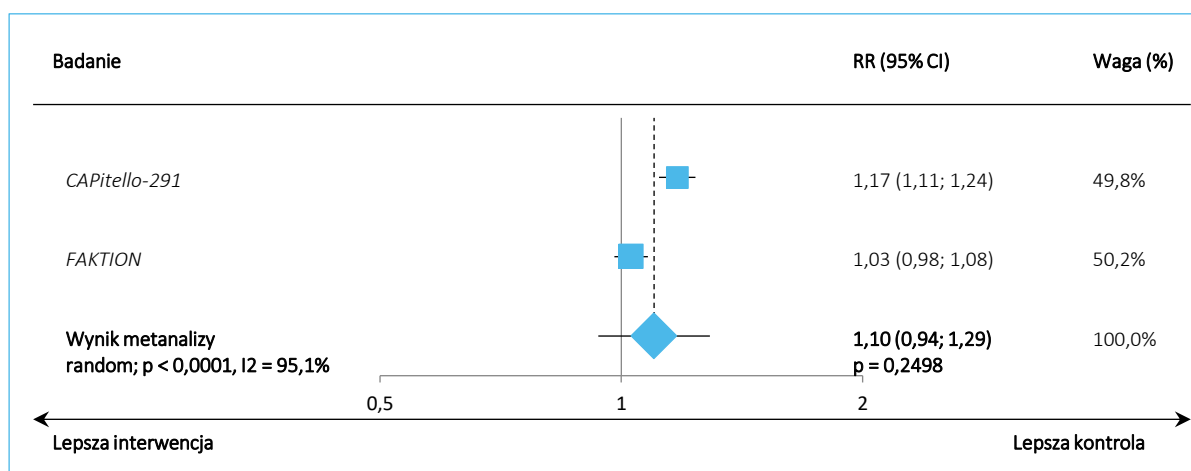
zgon z powodu nietypowego zakażenia płucnego (bez progresji choroby) został uznany za możliwie związany z prowadzonym leczeniem, a drugi, udar zkrępowy mózgu, wystąpił rok po zakończeniu terapii;

^ mediana czasu do pierwszego zakończenia terapii CAPI wynosiła 29 dni (IQR: 15; 53), zakres: 8-417);

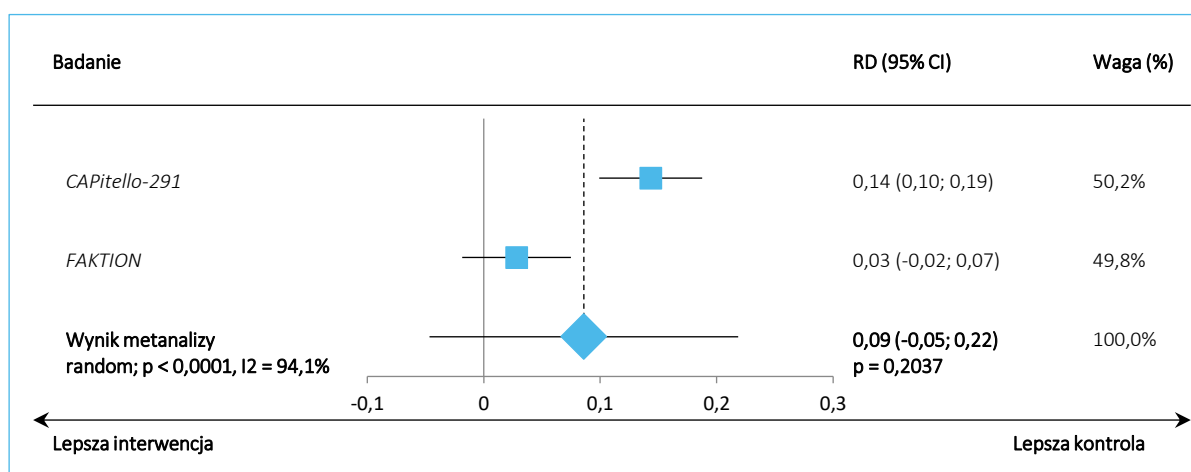
^^ w grupie CAPI+FULV były to: ostry zawał mięśnia sercowego, krwotok mózgowy, zachyłkowe zapalenie płuc i posocznica, a w grupie kontrolnej: COVID-19; żadne z tych AEs nie zostało uznane przez lokalnych badaczy za związane z terapią CAPI lub FULV.

Biorąc pod uwagę metaanalizy, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 1,10 (95% CI: 0,94; 1,29), p = 0,2498. Znamienne większe ryzyko wystąpienia odnotowano natomiast w ocenie AEs prowadzących do zgonu, RR = 5,66 (95% CI: 1,00; 31,95), p = 0,0496, NNH = 61 (95% CI: 33; 499). Z kolei informacje z badania *CAPItello-291* wskazują, że w grupie CAPI+FULV istotnie częściej niż w grupie PBO+FULV występowały: jakiegokolwiek SAEs (RR = 2,01 [95% CI: 1,31; 3,08], p = 0,0014, NNH = 13 [95% CI: 8; 31]), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RR = 5,67 [95% CI: 2,72; 11,84], p < 0,0001, NNH = 10 [95% CI: 7; 15]), AEs prowadzące do przerwania dawkowania (RR = 3,40 [95% CI: 2,42; 4,77], p < 0,0001, NNH = 5 [95% CI: 4; 6]) i zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (RR = 11,50 [95% CI: 5,06; 26,13], p < 0,0001, NNH = 6 [95% CI: 5; 8]). Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic w ocenie SAEs prowadzących do zgonu, RR = 3,94 (95% CI: 0,44; 35,11), p = 0,2187. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano graficznie na poniższych wykresach.

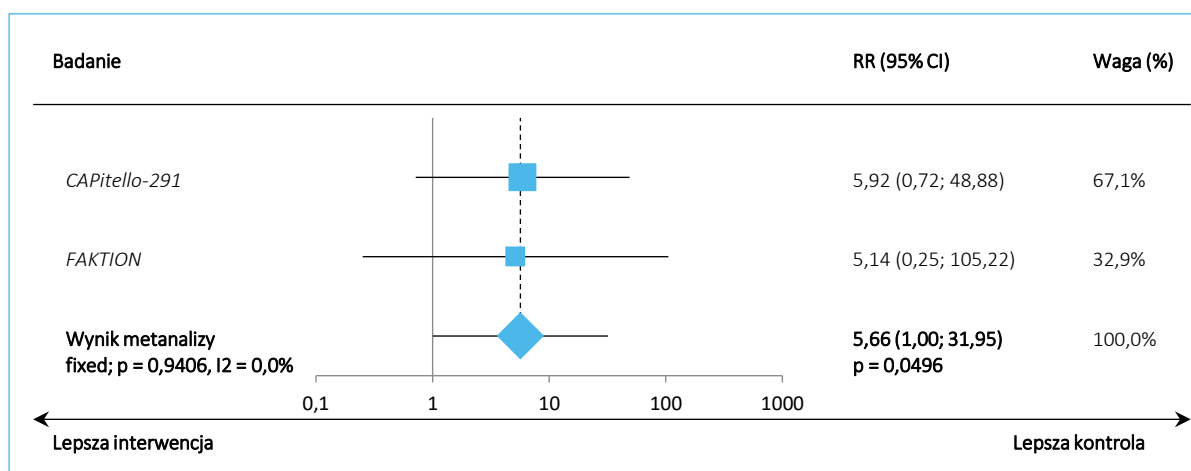
Wykres 16. Częstość występowania jakichkolwiek AEs; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



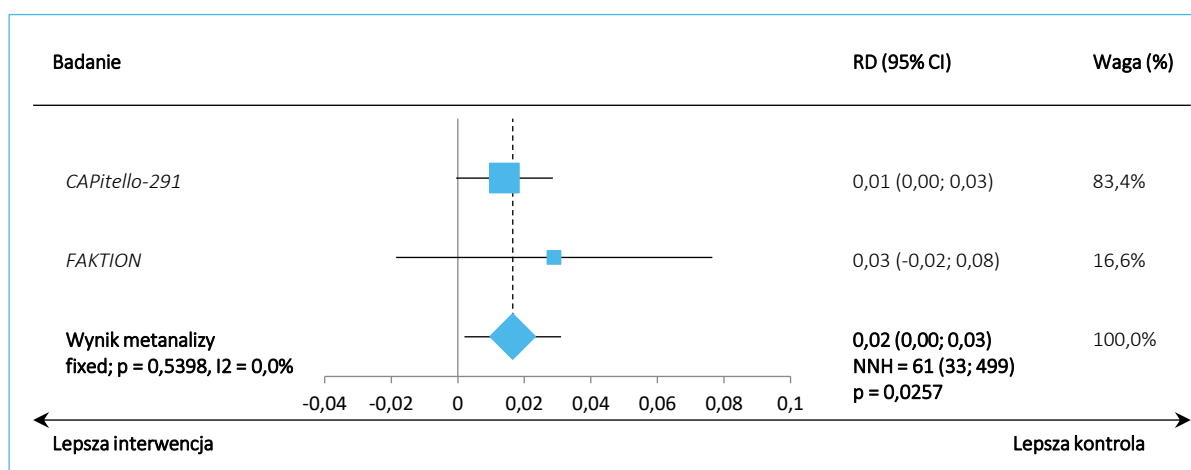
Wykres 17. Częstość występowania jakichkolwiek AEs; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



Wykres 18. Częstość występowania AEs prowadzących do zgonu; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



Wykres 19. Częstość występowania AEs prowadzących do zgonu; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



5.5.1.2 Poszczególne SAEs

Kolejna tabela prezentuje szczegółowe informacje na temat ciężkich (*serious*) AEs odnotowanych w obu analizowanych próbach. Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji – zarówno biorąc pod uwagę przeprowadzone metaanalizy, jak i dane z pojedynczych badań. Szczegółowe wyniki wykonanych metaanaliz zamieszczono na wykresach pod poniższą tabelą.

Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne SAEs; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPI+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNT (95% CI), p*
Wymioty	<i>CAPItello-291</i>	4/355 (1,1%)	2/350 (0,6%)	1,97 (0,36; 10,70) p = 0,4313	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4209	1,28 (0,32; 5,18), p = 0,7271, model fixed: p = 0,3406, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	0/69 (%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	
Hiperkalcemia	<i>CAPItello-291</i>	1/355 (0,3%)	2/350 (0,6%)	0,49 (0,04; 5,41) p = 0,5628	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5554	0,43 (0,06; 2,89), p = 0,3853, model fixed: p = 0,5437, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	
Ból w kończynach	<i>CAPItello-291</i>	1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	0,60 (0,08; 4,56), p = 0,6245, model fixed: p = 0,6226, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	
Wysięk opłucnowy	<i>CAPItello-291</i>	1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	1,68 (0,22; 12,53), p = 0,6149, model fixed: p = 0,5952, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	
Gorączka	<i>CAPItello-291</i>	1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	0,60 (0,08; 4,56), p = 0,6245, model fixed: p = 0,6226, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	
Ból pleców	<i>CAPItello-291</i>	1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	0,67 (0,11; 4,04), p = 0,6646, model fixed: p = 0,2341, I ² = 29,4%
	<i>FAKTION</i>	0/69 (0%)	2/71 (3%)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	
Zakażenia skórne	<i>CAPItello-291</i>	1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	3,02 (0,32; 28,83), p = 0,3368, model fixed: p = 0,9853, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	
Ból brzucha	<i>CAPItello-291</i>	0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	0,61 (0,08; 4,52), p = 0,6244, model fixed: p = 0,5947, I ² = 0,0%
	<i>FAKTION</i>	1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPi+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Niedokrwistość	CAPitello-291	0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	0,34 (0,04; 3,20), p = 0,3429, model fixed: p = 0,9853, I ² = 0,0%
	FAKTION	0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	
Biegunka		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	nd.
Wysypka plamisto-grudkowa		5/355 (1,4%)	0/350 (0%)	10,85 (0,60; 195,40) p = 0,1061	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 71 (37; 1473) p = 0,0395	nd.
Ciężkie uszkodzenie nerek		3/355 (0,8%)	0/350 (0%)	6,90 (0,36; 133,12) p = 0,2008	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1315	nd.
Hiperglikemia		3/355 (0,8%)	0/350 (0%)	6,90 (0,36; 133,12) p = 0,2008	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1315	nd.
Obniżona liczba płytek krwi		0/355 (0%)	3/350 (0,9%)	0,14 (0,01; 2,72) p = 0,1943	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1301	nd.
Posocznica		2/355 (0,6%)	1/350 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,65) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5702	nd.
Astenia	CAPitello-291	2/355 (0,6%)	0/350 (0%)	4,93 (0,24; 102,32) p = 0,3026	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2466	nd.
Zachłystowe zapalenie płuc		2/355 (0,6%)	0/350 (0%)	4,93 (0,24; 102,32) p = 0,3026	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2466	nd.
Nudności		1/355 (0,3%)	2/350 (0,6%)	0,49 (0,04; 5,41) p = 0,5628	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5554	nd.
COVID-19		1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	nd.
Uszkodzenie nerek spowodowane leczeniem		1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	nd.
Zakażenie typu herpes zoster		1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	nd.
Zapalenie płuc (pneumonitis)		1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	nd.
Ostry zawał mięśnia sercowego		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNI (95% CI), p*
Ostra niewydolność oddechowa		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Gruczolakorak jelita grubego		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Reakcja anafilaktyczna		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Ból stawów		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Migotanie przedsionków		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Bakteryjne zapalenie jelita grubego		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Wzrost temperatury ciała		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Krwotok mózgowy		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zawał mózgu		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Udar naczyniowo-mózgowy		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zakrzepica żył głębokich		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Odwodnienie		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Złuszczające zapalenie skóry uogólnione		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Cukrzycowa kwasica ketonowa		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Cukrzycowa dekompenacja metaboliczna		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Wysypka polekowa		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Nadwrażliwość na leczenie		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Rak endometrium		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Rumień wielopostaciowy		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zmęczenie		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Złamanie kości udowej		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Jęczmień		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zakaźny wysięk opłucnowy		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Ropień w miejscu wstrzyknięcia		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Kamica nerkowa		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Martwica kości szczęki		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zapalenie otrzewnej		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Bakteryjne zapalenie płuc		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Pneumokokowe zapalenie płuc		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Odmiedniczkowe zapalenie nerek		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Wysypka		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Wysypka rumieniowa		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Wysypka grudkowa		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Niewydolność nerek		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Włóknienie zaotrzewnowe		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zapalenie jamy ustnej		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Dodatkowe skurcze nadkomorowe		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Omdlenie		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Toksyczność spowodowana różnymi czynnikami		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Gorączka związana z nowotworem		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zakażenie układu moczowego		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Ból trzewny		1/355 (0,3%)	0/350 (0%)	2,96 (0,12; 72,36) p = 0,5062	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4791	nd.
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Stan splątania		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Zakażenie cytomegalowirusem		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Nietolerancja urządzeń		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Zawroty głowy		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNT (95% CI), p*
Złamanie szyjki kości udowej	FAKTION	0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Złamanie przedramienia		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Złamanie kości ramiennej		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Niedrożność jelit		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Niedrobnokomórkowy rak płuc		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Złamanie patologiczne		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Odma opłucnowa		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Niewydolność oddechowa		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Rak drobnokomórkowy płuc		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Zablokowana nefrostomia		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ból kości	FAKTION	1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Duszność		0/69 (0%)	3*/71 (%*)	0,15 (0,01; 2,79) p = 0,2018	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1213	nd.
Zapalenie żołądka i jelit		0/69 (1%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Krwotok		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Zakażenie		0/69 (1%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Zakażenie dolnych dróg oddechowych		2/69 (3%)	1/71 (1%)	2,06 (0,19; 22,18) p = 0,5519	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5441	nd.
Oslabienie kończyny dolnej		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ból w klatce piersiowej,		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	nd.

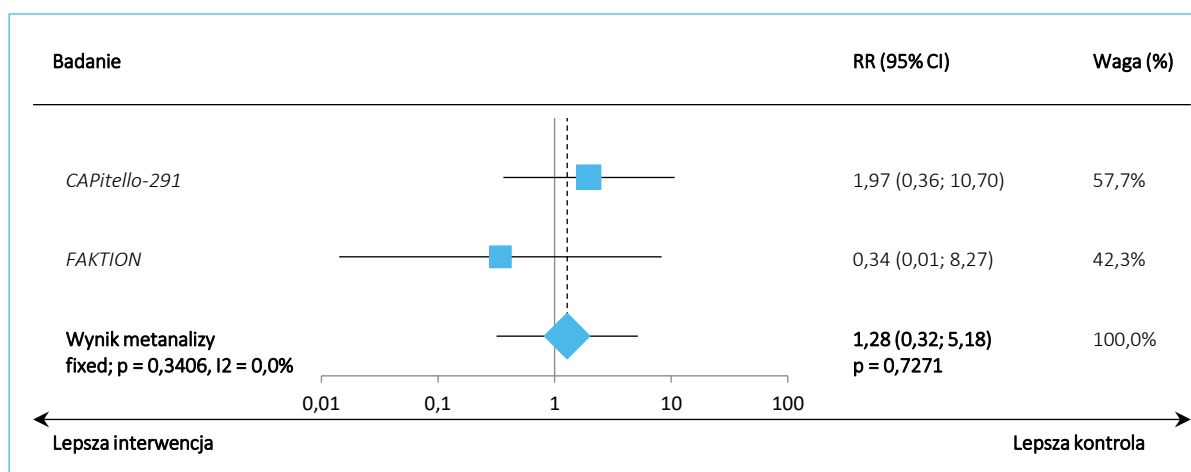
Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

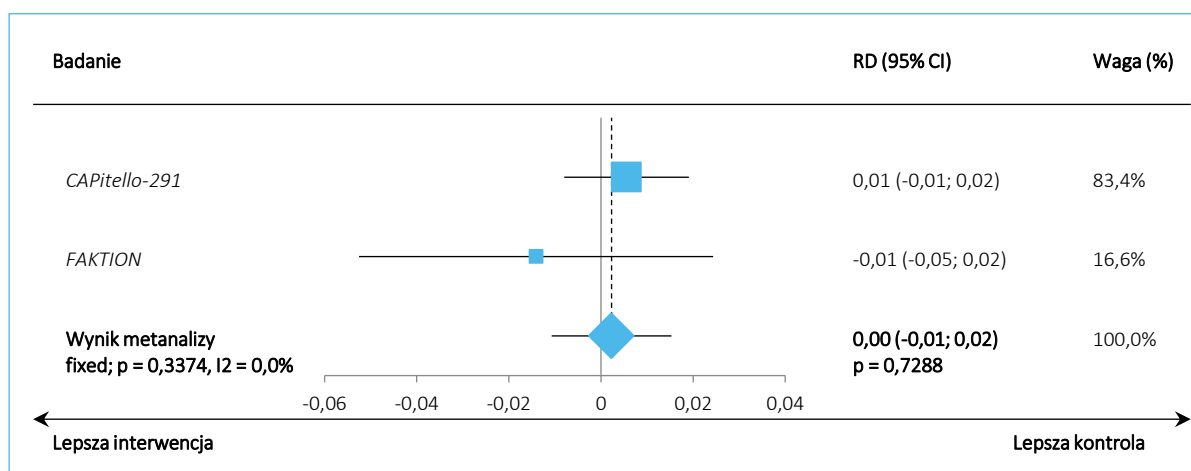
Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPi+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
niezwiązany z sercem						
Ból		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ropień krocza		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ból korzeniowy		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 20. Częstość występowania ciężkich wymiotów; ryzyko względne; CAPi+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



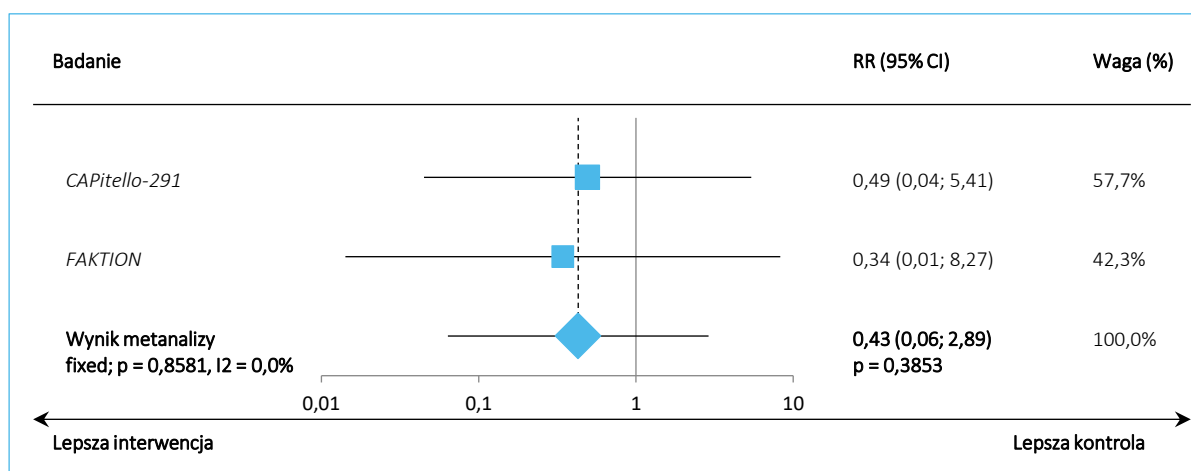
Wykres 21. Częstość występowania ciężkich wymiotów; różnica ryzyka; CAPi+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



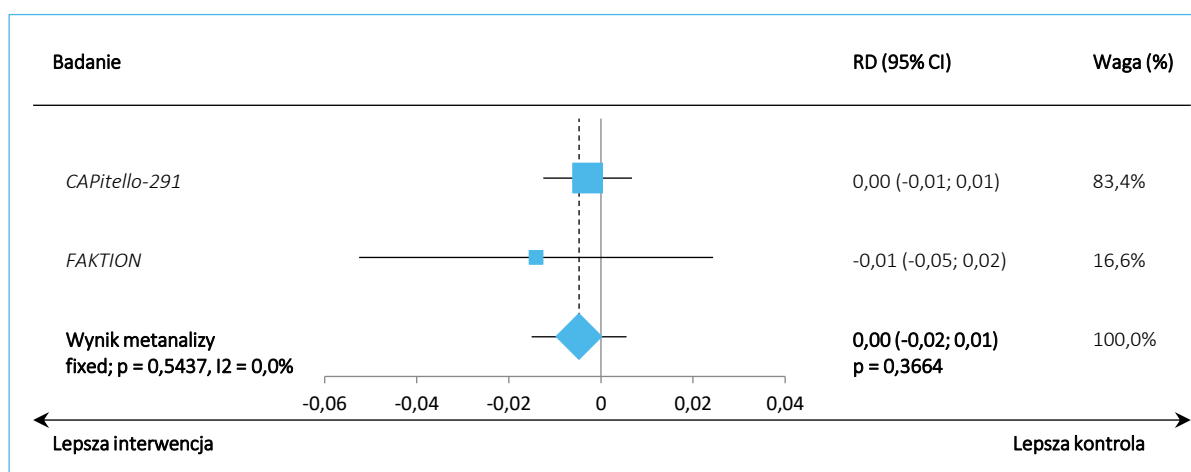
Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

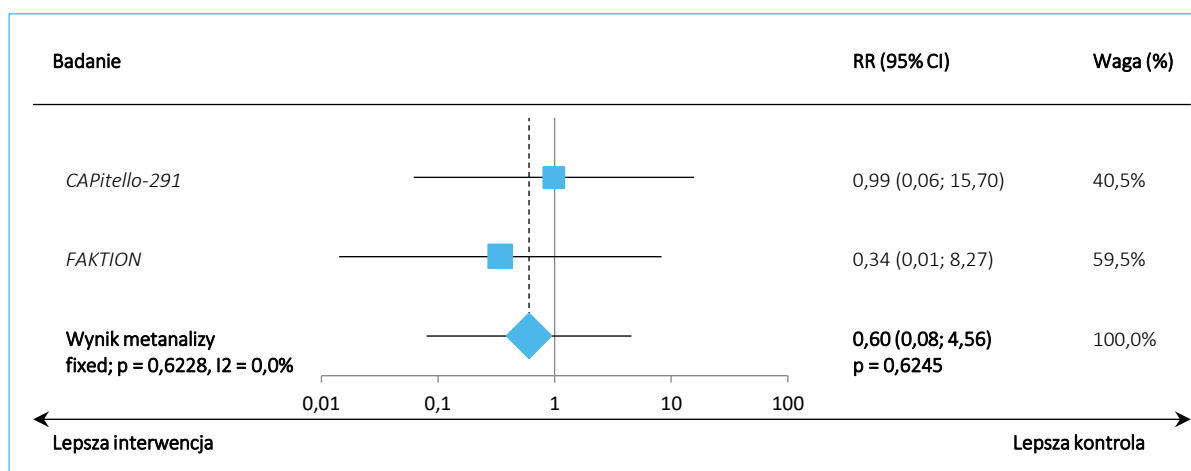
Wykres 22. Częstość występowania ciężkiej hiperkalcemii; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



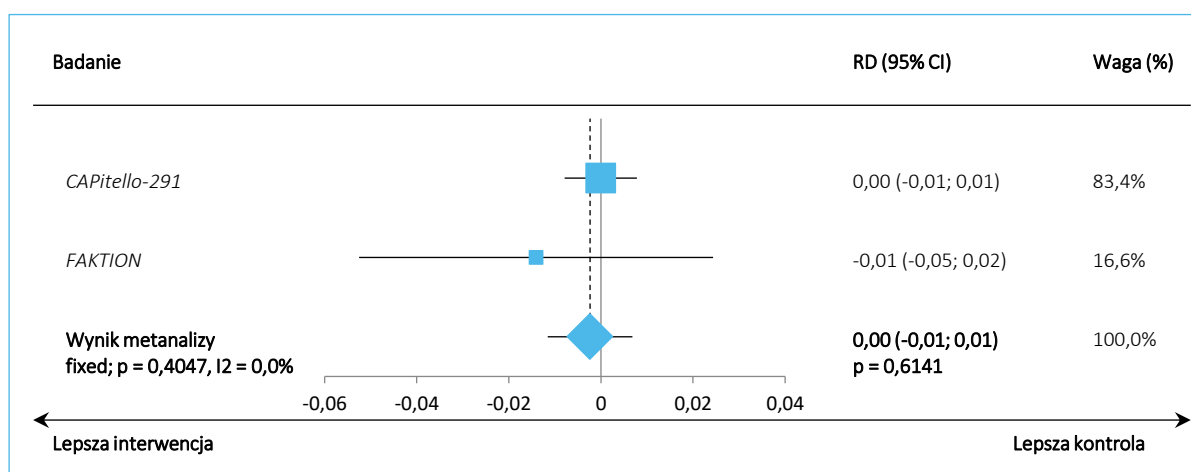
Wykres 23. Częstość występowania ciężkiej hiperkalcemii; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



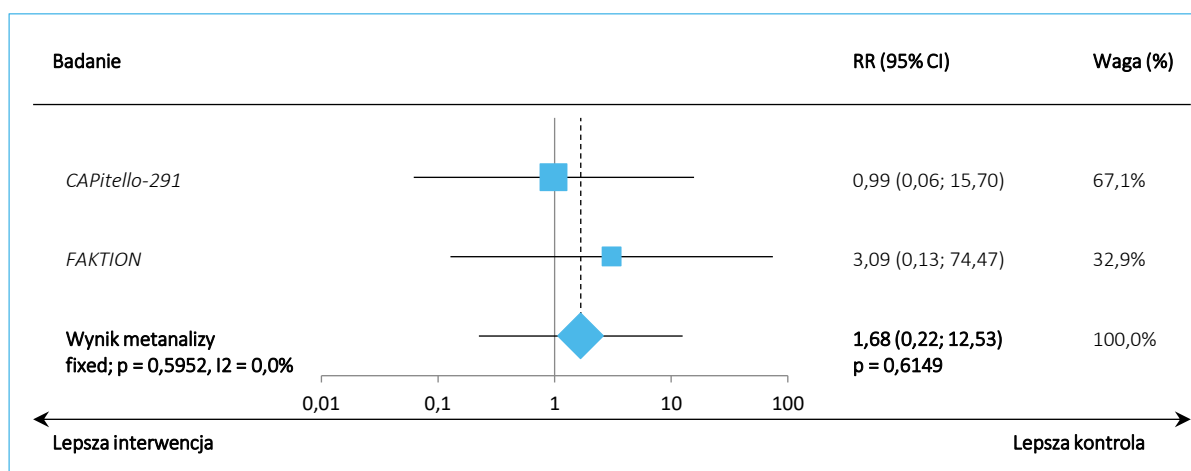
Wykres 24. Częstość występowania ciężkiego bólu w kończynach; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



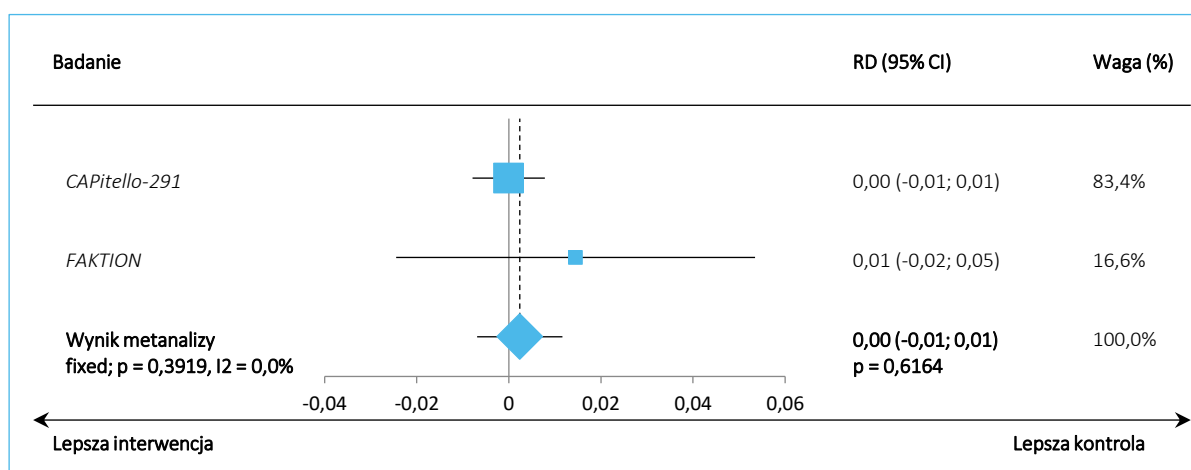
Wykres 25. Częstość występowania ciężkiego bólu w kończynach; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



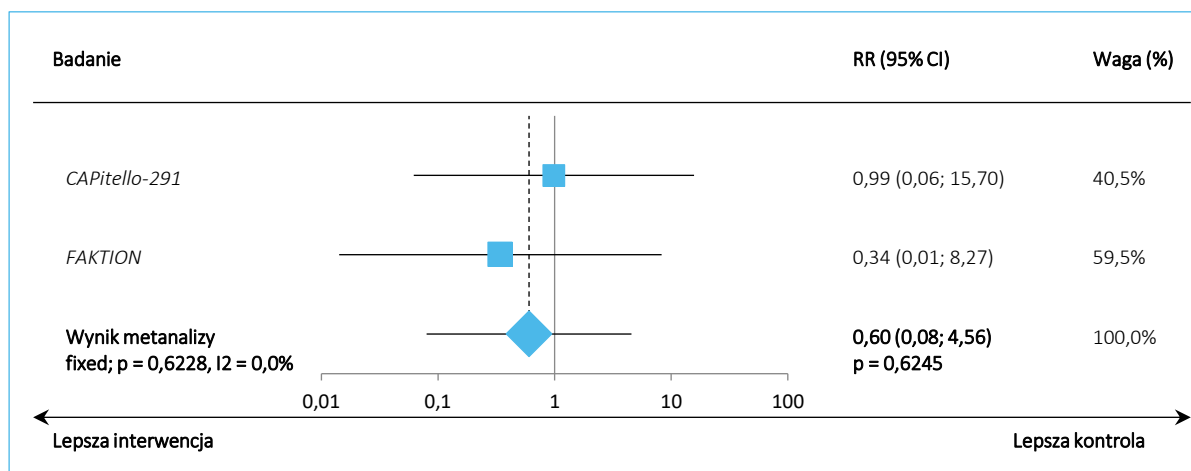
Wykres 26. Częstość występowania ciężkiego wysięku opłucnowego; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



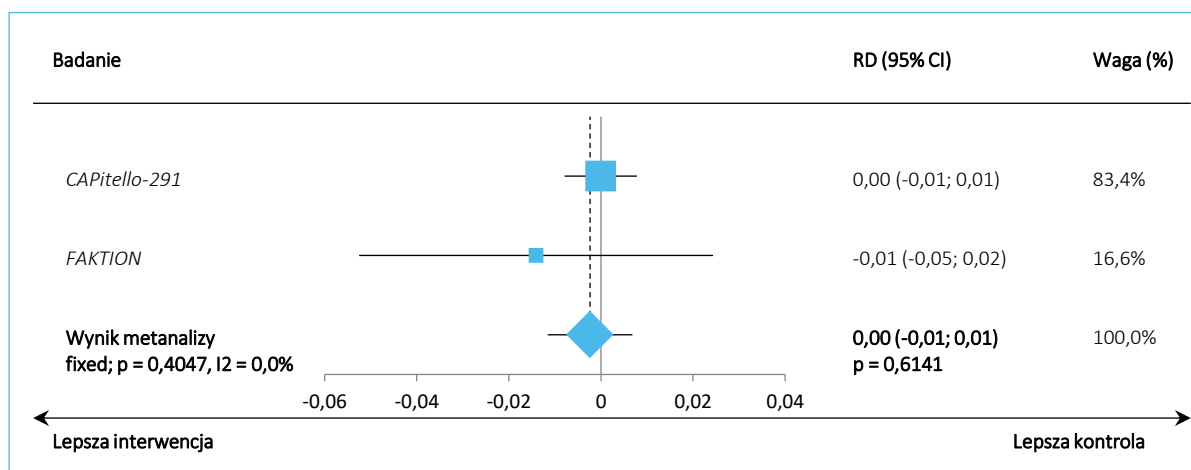
Wykres 27. Częstość występowania ciężkiego wysięku opłucnowego; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



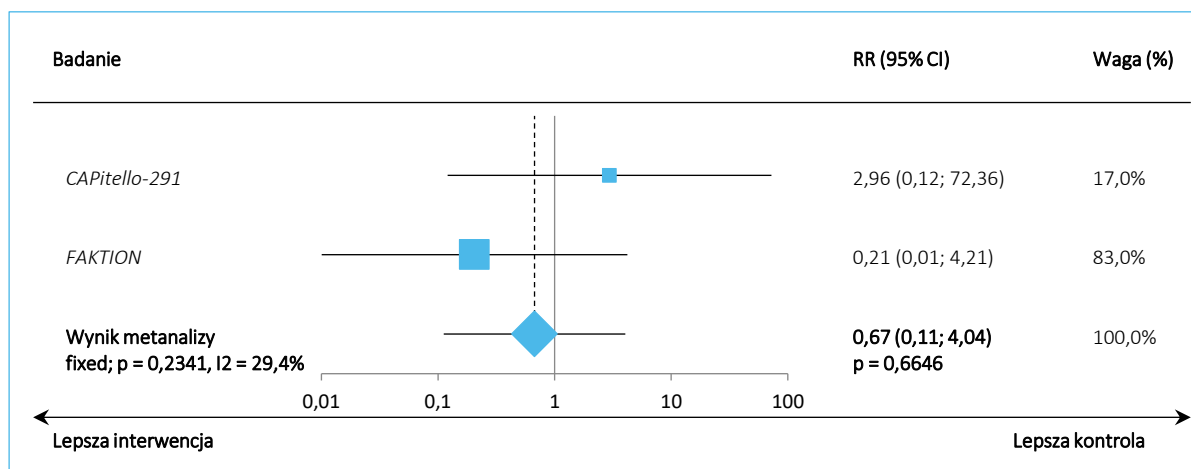
Wykres 28. Częstość występowania ciężkiej gorączki; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



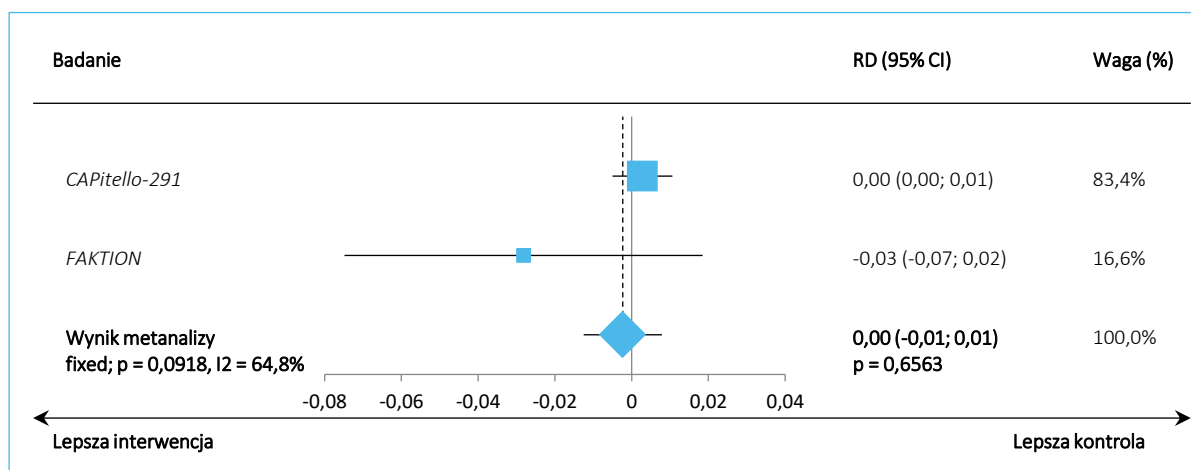
Wykres 29. Częstość występowania ciężkiej gorączki; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



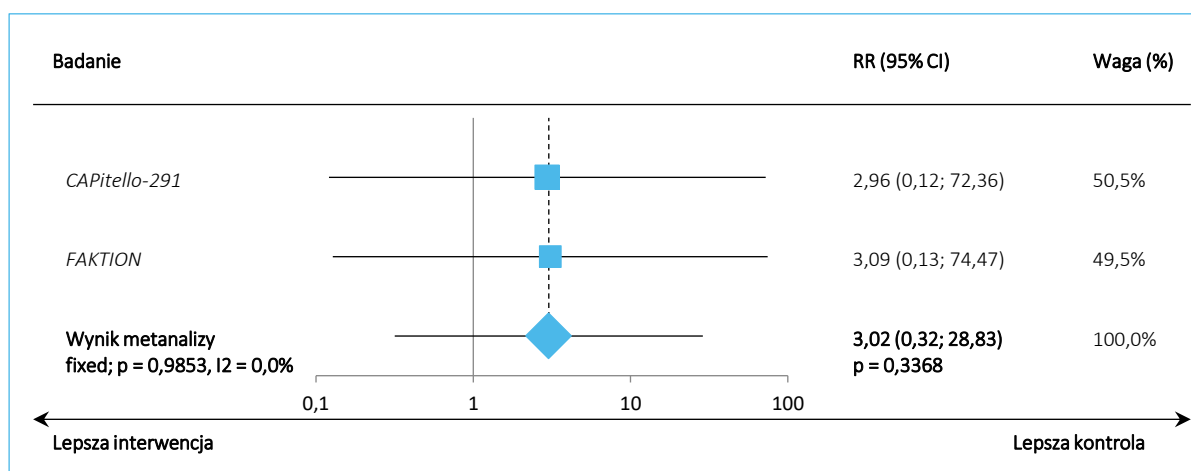
Wykres 30. Częstość występowania ciężkiego bólu pleców; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



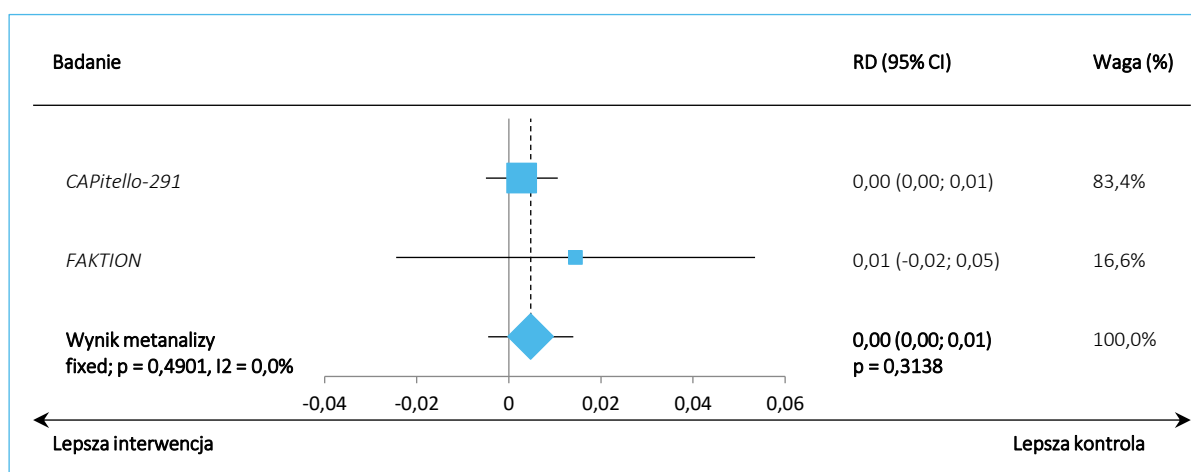
Wykres 31. Częstość występowania ciężkiego bólu pleców; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



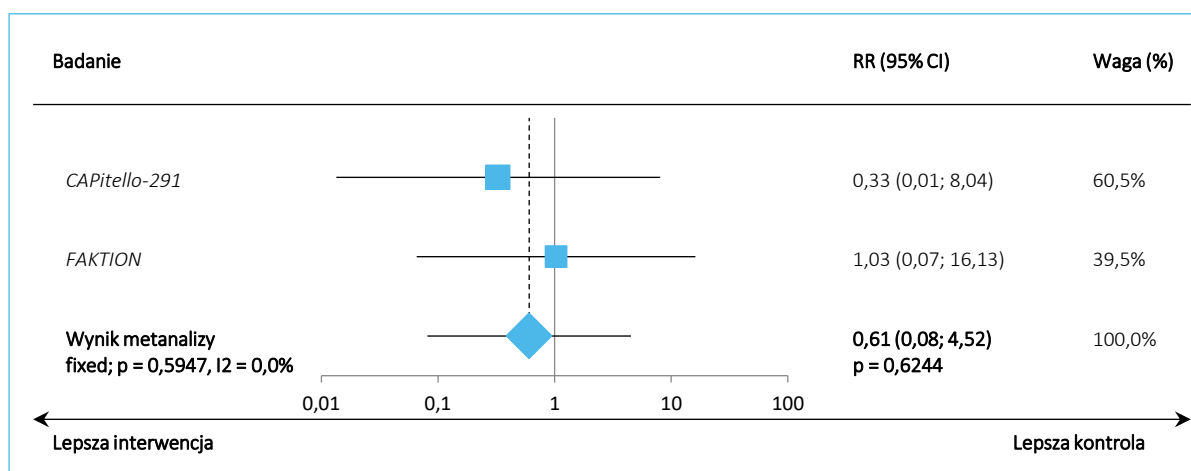
Wykres 32. Częstość występowania ciężkich zakażeń skórnych; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



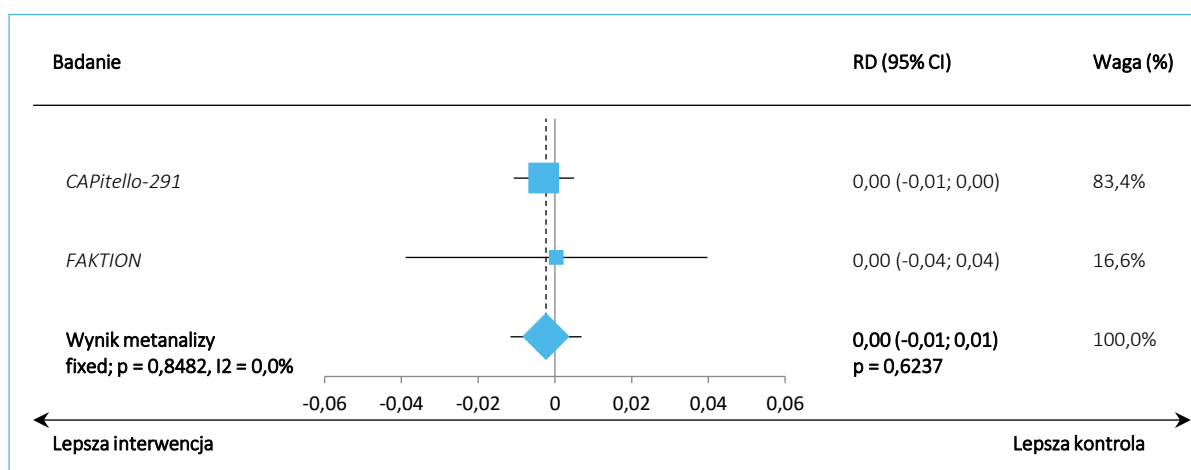
Wykres 33. Częstość występowania ciężkich zakażeń skórnych; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



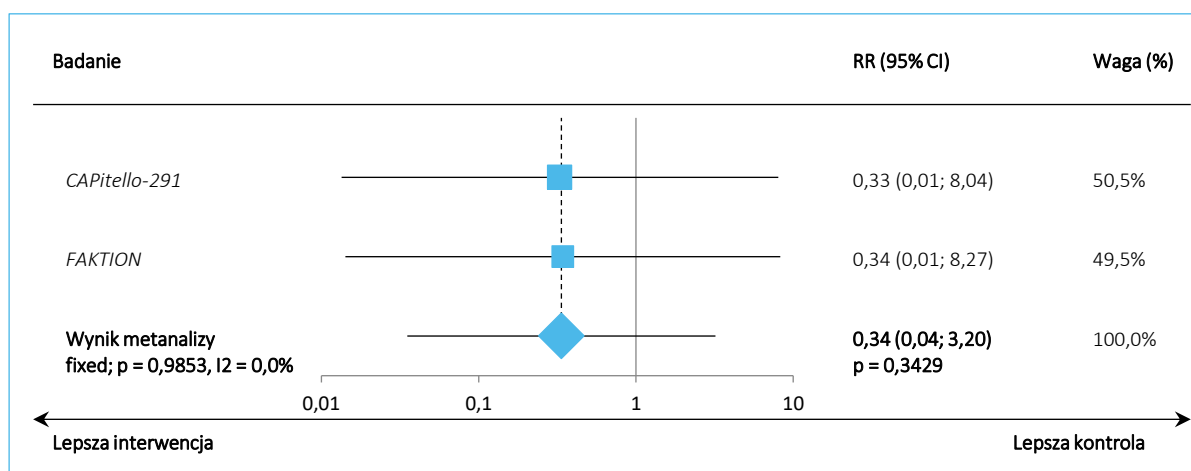
Wykres 34. Częstość występowania ciężkiego bólu brzucha; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



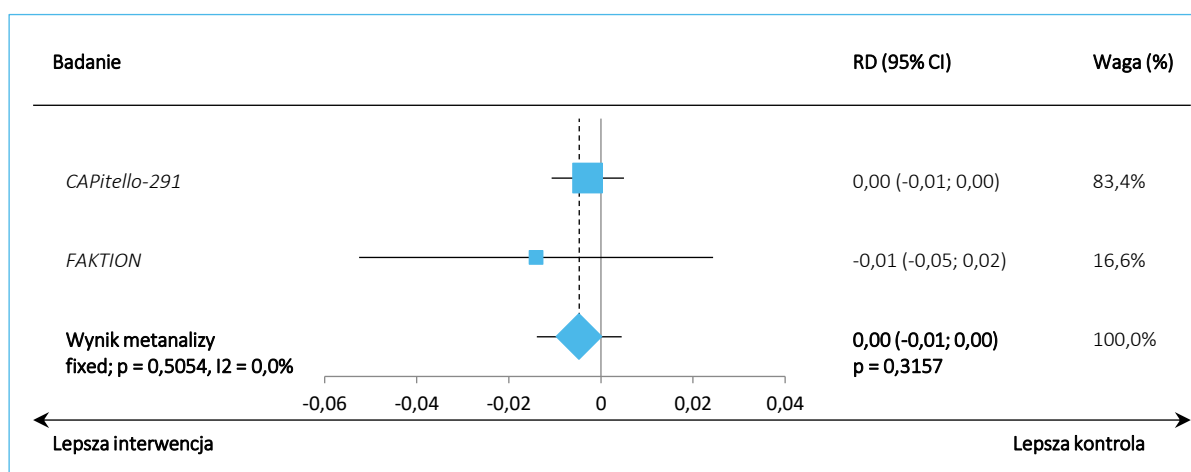
Wykres 35. Częstość występowania ciężkiego bólu brzucha; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



Wykres 36. Częstość występowania ciężkiej niedokrwistości; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



Wykres 37. Częstość występowania ciężkiej niedokrwistości; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



Oprócz tego w próbie FAKTION (publikacja Jones 2020) podano także informacje na temat SAEs związanych z leczeniem (*serious adverse reactions*), do których należały: ciężkie uszkodzenie nerek (2 przypadki w grupie CAPI+FULV i 0 w grupie kontrolnej), biegunka (3 vs 0), hiperglikemia (1 vs 0), utrata przytomności (1 vs 0), wysypka (1 vs 0), wysypka plamisto-grudkowa (1 vs 0), posocznica (1 vs 0) i wymioty (1 vs 0). Na podstawie obliczeń autorów raportu wykazano, że różnice między grupami interwencji nie były istotne: RR = 5,14 (95% CI: 0,25; 105,22), $p = 0,2876$ dla ciężkiego uszkodzenia nerek, RR = 7,20 (95% CI: 0,38; 136,86), $p = 0,1889$ dla biegunki i RR = 3,09 (95% CI: 0,13; 74,47), $p = 0,04879$ dla pozostałych wymienionych wyżej zdarzeń.

5.5.1.3 Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

Informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia odnaleziono zarówno w badaniu *CAPitello-291* (gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji *Turner 2023*), jak i próbie *FAKTION* (publikacja *Howell 2022*). W pierwszym z nich przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych odnotowanych u co najmniej 10% pacjentów dla jakiegokolwiek stopnia nasilenia w grupie CAP+FULV, a w drugim AEs raportowanych u co najmniej 10% chorych w populacji ITT bądź jakiegokolwiek toksyczności w ≥ 3 stopnia nasilenia, bez względu na przyczynę. Dodatkowo zaprezentowano także dane odnośnie dwóch zdarzeń – zwiększonego stężenia kreatyniny z dokumentu *EPAR 2024* dla badania *CAPitello-291* oraz nadwrażliwości z publikacji *Jones 2020* dla badania *FAKTION*, gdyż zostały one wytypowane do uwzględnienia w porównaniu pośrednim niniejszego raportu.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia; CAPi+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPi+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNT (95% CI), p*
Biegunka [@]	<i>CAPitello-291</i>	257/355 (72,4%)	70/350 (20,0%)	3,62 (2,91; 4,51) p < 0,0001	0,52 (0,46; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001	2,97 (1,93; 4,56), NNH = 2 (2; 3), p < 0,0001, model random: p = 0,0306, I ² = 78,6%
	<i>FAKTION</i>	57*/69 (82,6%*)	25*/71 (35,2%*)	2,35 (1,68; 3,28) p < 0,0001	0,47 (0,33; 0,62) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001	
Wysypka ^{^@@}	<i>CAPitello-291</i>	135/355 (38,0%)	25/350 (7,1%)	5,32 (3,57; 7,95) p < 0,0001	0,31 (0,25; 0,37) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001	3,88 (1,99; 7,58), NNH = 4 (3; 4), p < 0,0001, model random: p = 0,0408, I ² = 76,1%
	<i>FAKTION</i>	37*/69 (53,6%*)	14/71 (19,7%*)	2,72 (1,62; 4,57) p = 0,0002	0,34 (0,19; 0,49) NNH = 3 (3; 6) p < 0,0001	
Nudności	<i>CAPitello-291</i>	123/355 (34,6%)	54/350 (15,4%)	2,25 (1,69; 2,98) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001	1,59 (0,78; 3,24), p = 0,2050, model random: p = 0,0007, I ² = 91,4%
	<i>FAKTION</i>	39/69 (57%)	36/71 (51%)	1,11 (0,82; 1,52) p = 0,4907	0,06 (-0,11; 0,22) p = 0,4894	
Zmęczenie	<i>CAPitello-291</i>	74/355 (20,8%)	45/350 (12,9%)	1,62 (1,15; 2,28) p = 0,0053	0,08 (0,02; 0,13) NNH = 13 (8; 41) p = 0,0044	1,26 (0,77; 2,09), p = 0,3600, model random: p = 0,0215, I ² = 81,1%
	<i>FAKTION</i>	41*/69 (59,4%*)	42*/71 (59,2%*)	1,00 (0,76; 1,32) p = 0,9745	0,00 (-0,16; 0,17) p = 0,9745	
Wymioty	<i>CAPitello-291</i>	73/355 (20,6%)	17/350 (4,9%)	4,23 (2,55; 7,03) p < 0,0001	0,16 (0,11; 0,20) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001	2,86 (1,30; 6,32), NNH = 7 (5; 9), p = 0,0092,

Truqap[®] (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPi+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNI (95% CI), p*
	FAKTION	28*/69 (40,6%*)	15*/71 (21,1%*)	1,92 (1,13; 3,27) p = 0,0163	0,19 (0,04; 0,34) NNH = 6 (3; 23) p = 0,0109	model random: p = 0,0312, I ² = 78,5%
Ból głowy	CAPitello-291	60/355 (16,9%)	43/350 (12,3%)	1,38 (0,96; 1,98) p = 0,0848	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0818	1,09 (0,65; 1,84), p = 0,7505, model random: p = 0,0967, I ² = 63,8%
	FAKTION	18/69 (26%)	23/71 (32%)	0,81 (0,48; 1,35) p = 0,4146	-0,06 (-0,21; 0,09) p = 0,4107	
Hiperglikemia@@@	CAPitello-291	58/355 (16,3%)	13/350 (3,7%)	4,40 (2,46; 7,88) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,17) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001	4,01 (2,58; 6,23), NNH = 7 (6; 9), p < 0,0001, model fixed: p = 0,5795, I ² = 0,0%
	FAKTION	30*/69 (%)	9/71 (13%)	3,43 (1,76; 6,68) p = 0,0003	0,31 (0,17; 0,45) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001	
Zapalenie jamy ustnej	CAPitello-291	52/355 (14,6%)	17/350 (4,9%)	3,02 (1,78; 5,11) p < 0,0001	0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001	2,85 (1,79; 4,54), NNH = 11 (8; 18), p < 0,0001, model fixed: p = 0,6198, I ² = 0,0%
	FAKTION	11/69 (16%)	5/71 (7%)	2,26 (0,83; 6,18) p = 0,1107	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,0963	
Niedokrwistość	CAPitello-291	37/355 (10,4%)	17/350 (4,9%)	2,15 (1,23; 3,74) p = 0,0070	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 18 (11; 60) p = 0,0051	2,19 (1,30; 3,70), NNH = 19 (12; 53), p = 0,0034, model fixed: p = 0,8343, I ² = 0,0%
	FAKTION	5/69 (7%)	2/71 (3%)	2,57 (0,52; 12,82) p = 0,2489	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2297	
Zakażenia dróg moczowych	CAPitello-291	36/355 (10,1%)	23/350 (6,6%)	1,54 (0,93; 2,55) p = 0,0902	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0860	1,71 (1,09; 2,66), NNH = 22 (12; 117), p = 0,0188, model fixed: p = 0,4060, I ² = 0,0%
	FAKTION	12*/69 (1,7%*)	5/71 (7%)	2,47 (0,92; 6,64) p = 0,0733	0,10 (0,00; 0,21) p = 0,0590	
Podwyższone stężenie kreatyniny (laboratoryjnie)	CAPitello-291^^^	16/355 (4,5%)	2/350 (0,6%)	7,89 (1,83; 34,05) p = 0,0056	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 26 (17; 62) p = 0,0008	4,19 (1,87; 9,36), NNH = 20 (13; 39), p = 0,0005, model fixed: p = 0,2164, I ² = 34,6%
	FAKTION	13/69 (19%)	5/71 (7%)	2,68 (1,01; 7,11) p = 0,0483	0,12 (0,01; 0,23) NNH = 9 (5; 123) p = 0,0352	
Zmniejszony apetyt	CAPitello-291	59/355 (16,6%)	22/350 (6,3%)	2,64 (1,66; 4,22) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,15) NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001	nd.
Astenia		47/355 (13,2%)	36/350 (10,3%)	1,29 (0,86; 1,94) p = 0,2255	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2229	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Świąd	FAKTION	44/355 (12,4%)	23/350 (6,6%)	1,89 (1,16; 3,05) p = 0,0099	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 18 (10; 66) p = 0,0079	nd.
Wysypka (jako odrębne zdarzenie)^		78/355 (22,0%)	15/350 (4,3%)	5,13 (3,01; 8,73) p < 0,0001	0,18 (0,13; 0,22) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	nd.
Wysypka plamisto-grudkowa^		57/355 (16,1%)	9/350 (2,6%)	6,24 (3,14; 12,42) p < 0,0001	0,13 (0,09; 0,18) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001	nd.
Wysypka grudkowa^		4/355 (1,1%)	0/350 (0%)	8,87 (0,48; 164,20) p = 0,1426	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0716	nd.
Wysypka swędząca^		2/355 (0,6%)	1/350 (0,3%)	1,97 (0,18; 21,65) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5702	nd.
Wysypka grudkowa^		1/355 (0,3%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	nd.
Nadmierna ruchliwość żołądkowo-jelitowa^#		0/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,04) p = 0,4951	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4759	nd.
Zapalenie płuc (pneumonitis)		1/355 (0%)	1/350 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,70) p = 0,9920	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9920	nd.
Nadciśnienie		63*/69 (91,3%*)	63*/71 (88,7%*)	1,03 (0,92; 1,15) p = 0,6117	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,6111	nd.
Hipertiglicydemia (laboratoryjnie)		37*/69 (53,6%*)	22/71 (31%)	1,73 (1,15; 2,61) p = 0,0089	0,23 (0,07; 0,39) NNH = 5 (3; 15) p = 0,0054	nd.
Ból		27*/69 (39,1%*)	21*/71 (29,6%*)	1,32 (0,83; 2,10) p = 0,2372	0,10 (-0,06; 0,25) p = 0,2319	nd.
Ból stawów		22*/69 (31,9%*)	23/71 (32%)	0,98 (0,61; 1,59) p = 0,9485	-0,01 (-0,16; 0,15) p = 0,9485	nd.
Wydłużony odstę QT		24/69 (35%)	19/71 (27%)	1,30 (0,79; 2,15) p = 0,3064	0,08 (-0,07; 0,23) p = 0,3023	nd.
Zwiększone stężenie cholesterolu		25/69 (36%)	18/71 (25%)	1,43 (0,86; 2,37) p = 0,1677	0,11 (-0,04; 0,26) p = 0,1606	nd.
Reakcje w miejscu iniekcji		20*/69 (29,0%*)	23/71 (32%)	0,89 (0,54; 1,47) p = 0,6625	-0,03 (-0,19; 0,12) p = 0,6617	nd.
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej		20*/69 (29,0%*)	22*/71 (31,0%*)	0,94 (0,56; 1,55) p = 0,7964	-0,02 (-0,17; 0,13) p = 0,7961	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
(laboratoryjnie)						
Zakażenia ogółem		28*/69 (40,6%*)	12*/71 (16,9%*)	2,40 (1,33; 4,33) p = 0,0036	0,24 (0,09; 0,38) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0014	nd.
Zakażenie układu oddechowego		10*/69 (14,5%*)	4*/71 (5,6%*)	2,57 (0,85; 7,82) p = 0,0956	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0791	nd.
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej		17*/69 (24,6%*)	19*/71 (26,8%*)	0,92 (0,52; 1,62) p = 0,7740	-0,02 (-0,17; 0,12) p = 0,7737	nd.
Białkomocz (laboratoryjnie)		26/69 (38%)	8/71 (11%)	3,34 (1,63; 6,87) p = 0,0010	0,26 (0,13; 0,40) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0001	nd.
Obniżone stężenie hemoglobiny (laboratoryjnie)		19/69 (28%)	14*/71 (19,7%)	1,40 (0,76; 2,56) p = 0,2798	0,08 (-0,06; 0,22) p = 0,2746	nd.
Hiperglikemia w dowolnym momencie		25*/69 (36,2%*)	7/71 (10%)	3,67 (1,70; 7,94) p = 0,0009	0,26 (0,13; 0,40) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0001	nd.
Zwiększona aktywność transaminazy alaminowej		19/69 (28%)	14*/71 (19,7%*)	1,40 (0,76; 2,56) p = 0,2798	0,08 (-0,06; 0,22) p = 0,2746	nd.
Spadek stężenie bilirubiny we krwi (laboratoryjnie)		19*/69 (27,5%*)	11/71 (15%)	1,78 (0,91; 3,45) p = 0,0898	0,12 (-0,01; 0,26) p = 0,0801	nd.
Ból pleców		15/69 (22%)	12*/71 (16,9%*)	1,29 (0,65; 2,55) p = 0,4701	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4680	nd.
HDL (laboratoryjnie)		15/69 (22%)	12/71 (17%)	1,29 (0,65; 2,55) p = 0,4701	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4680	nd.
Obniżona liczba białych krwinek (laboratoryjnie)		14/69 (20%)	11/71 (15%)	1,31 (0,64; 2,68) p = 0,4608	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4585	nd.
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (laboratoryjnie)		14/69 (20%)	11*/71 (15,5%*)	1,31 (0,64; 2,68) p = 0,4608	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4585	nd.
LDL (laboratoryjnie)		14/69 (20%)	10/71 (14%)	1,44 (0,69; 3,02) p = 0,3341	0,06 (-0,06; 0,19) p = 0,3294	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		9/69 (13%)	12*/71 (16,9%*)	0,77 (0,35; 1,71) p = 0,5246	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5215	nd.
Uderzenia gorąca		10/69 (14%)	12/71 (17%)	0,86 (0,40; 1,85) p = 0,6959	-0,02 (-0,14; 0,10) p = 0,6950	nd.
Podwyższone stężenie mocznika (laboratoryjnie)		14/69 (20%)	7/71 (10%)	2,06 (0,88; 4,79) p = 0,0940	0,10 (-0,01; 0,22) p = 0,0819	nd.
Ból kończyn		10/69 (14%)	9*/71 (12,7%*)	1,14 (0,49; 2,64) p = 0,7539	0,02 (-0,10; 0,13) p = 0,7538	nd.
Hipoalbuminemia (laboratoryjnie)		13/69 (19%)	7/71 (10%)	1,91 (0,81; 4,50) p = 0,1386	0,09 (-0,03; 0,21) p = 0,1272	nd.
Duszność		6/69 (9%)	12*/71 (16,9%*)	0,51 (0,20; 1,29) p = 0,1579	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1424	nd.
Niska liczba neutrofilii (laboratoryjnie)		10/69 (14%)	9/71 (13%)	1,14 (0,49; 2,64) p = 0,7539	0,02 (-0,10; 0,13) p = 0,7538	nd.
Objawy grypopodobne		9/69 (13%)	8/71 (11%)	1,16 (0,47; 2,83) p = 0,7480	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7479	nd.
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (laboratoryjnie)		11/69 (16%)	7/71 (10%)	1,62 (0,67; 3,93) p = 0,2887	0,06 (-0,05; 0,17) p = 0,2818	nd.
Ból brzucha		11*/69 (15,9%*)	6*/71 (8,5%*)	1,89 (0,74; 4,82) p = 0,1847	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1737	nd.
Ból w klatce piersiowej, nie związany z sercem		9/69 (13%)	6/71 (8%)	1,54 (0,58; 4,11) p = 0,3846	0,05 (-0,06; 0,15) p = 0,3797	nd.
Kaszel		8/69 (12%)	7/71 (10%)	1,18 (0,45; 3,07) p = 0,7403	0,02 (-0,09; 0,12) p = 0,7402	nd.
Zaparcia		6/69 (9%)	9/71 (13%)	0,69 (0,26; 1,82) p = 0,4503	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4445	nd.
Wysoki puls		6/69 (9%)	9/71 (13%)	0,69 (0,26; 1,82) p = 0,4503	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4445	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Wysoka liczba neutrofili (laboratoryjnie)		4*/69 (5,8%*)	3/71 (4%)	1,37 (0,32; 5,91) p = 0,6711	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6701	nd.
Zmniejszona liczba płytek krwi		3*/69 (4,3%*)	5*/71 (7,0%)	0,62 (0,15; 2,48) p = 0,4973	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,4902	nd.
Wysoka liczba białych krwinek (laboratoryjnie)		5*/69 (7,2%*)	2/71 (3%)	2,57 (0,52; 12,82) p = 0,2489	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2297	nd.
Rwa kulszowa		3*/69 (4,3%*)	3/71 (4%)	1,03 (0,22; 4,92) p = 0,9715	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9715	nd.
Wysięk opłucnowy		3*/69 (4,3%*)	2/71 (3%)	1,54 (0,27; 8,96) p = 0,6285	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6263	nd.
Ostre uszkodzenie nerek		4*/69 (5,8%*)	1/71 (1%)	4,12 (0,47; 35,91) p = 0,2005	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1624	nd.
Neuropatia obwodowa		3*/69 (%)	2/71 (3%)	1,54 (0,27; 8,96) p = 0,6285	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6263	nd.
Gorączka		3/69 (4%)	1/71 (1%)	3,09 (0,33; 28,96) p = 0,3237	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,2982	nd.
Hiponatremia		3*/69 (%)	1/71 (1%)	3,09 (0,33; 28,96) p = 0,3237	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,2982	nd.
Niedotlenienie		1/69 (1%)	3/71 (4%)	0,34 (0,04; 3,22) p = 0,3489	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3193	nd.
Martwica kości szczyki		3*/69 (%)	0/71 (0%)	7,20 (0,38; 136,86) p = 0,1889	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1182	nd.
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	nd.
Niewyraźne widzenie		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	nd.
Złamanie		0/69 (0%)	2*/71 (2,8%*)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	nd.
Omdlenie		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	nd.
Krwotok		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zablokowana nefrostomia		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNI (95% CI), p*
Wyprysk		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ośłabienie mięśni kończyn dolnych		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ropień krocza		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Wodobrzusze		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Zapalenie żołądka i jelit		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Obrzęk stawów		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Nadwrażliwość**		1/69 (1%)	2/71 (3%)	0,51 (0,05; 5,55) p = 0,5838	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5742	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji Jones 2020;

nie stwierdzono żadnego przypadku częstych wypróżnień;

@ większość przypadków miała 1 lub 2 stopień nasilenia (odpowiednio 46,2% i 16,9%), mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 8 dni po rozpoczęciu leczenia CAP1+FULV; jej kontrolowanie następowało za pomocą redukcji dawki lub przerywania dawkowania, a leki związane z biegunką stosowało 151/157 (58,8%) chorych z grupy CAP1+FULV, głównie loperamid; powikłania związane z biegunką nie były częste i obejmowały: odwodnienie (4 [1,6%] pacjentów), hiponatremię (3 [1,2%]), hipokaliemię (8 [3,1%]), zwiększenie stężenia kreatyniny (10 [3,9%]) w ciągu 7 dni od zdarzenia oraz ciężkie uszkodzenie nerek (5 [1,9%]) w ciągu 28 dni od zdarzenia; u 6 chorych z grupy CAP1+FULV oraz 1 z grupy kontrolnej konieczna była hospitalizacja z powodu biegunki (brak istotnych różnic między grupami) (Rugo 2024);

@@ mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 12 dni po rozpoczęciu terapii CAP1+FULV; jej kontrolowanie następowało za pomocą redukcji dawki lub przerywania dawkowania, a leki związane z wysypką stosowało 109/135 (89,7%) chorych z grupy CAP1+FULV, głównie doustne leki przeciwhistaminowe i miejscowe kortykosteroidy; u 7 chorych z grupy CAP1+FULV oraz 0 z grupy kontrolnej konieczna była hospitalizacja z powodu wysypki (brak istotnych różnic między grupami) (Rugo 2024);

@@@ mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wynosiła 15 dni po rozpoczęciu terapii CAP1+FULV; jej kontrolowanie następowało za pomocą redukcji dawki lub przerywania dawkowania, a leczenie AEs związanych z hiperglikemią dotyczyło 28/60 (46,7%) chorych z grupy CAP1+FULV, głównie metforminą; dodatkowe zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią obejmowały: kwasicę ketonową w 4. stopniu nasilenia (1 chory) i cukrzycową dekomensację metaboliczną (2 pacjentów); u 3 chorych z grupy CAP1+FULV oraz 0 z grupy kontrolnej konieczna była hospitalizacja z powodu biegunki (brak istotnych różnic między grupami) (Rugo 2024);

^ w badaniu CAP1tello-291 oznacza to grupę zdarzeń związanych z wysypką, w tym: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę swędzącą, natomiast w próbie FAKTION zaznaczono, że w analizie uwzględniono wszystkie wybrane formy wysypki (Jones 2020) – na tej podstawie przyjęto też, że inne zdarzenia raportowano jako odrębne, a nie jako grupy zdarzeń;

^^ dane z publikacji Rugo 2024;

^^^ dane z dokumentu EPAR 2024.

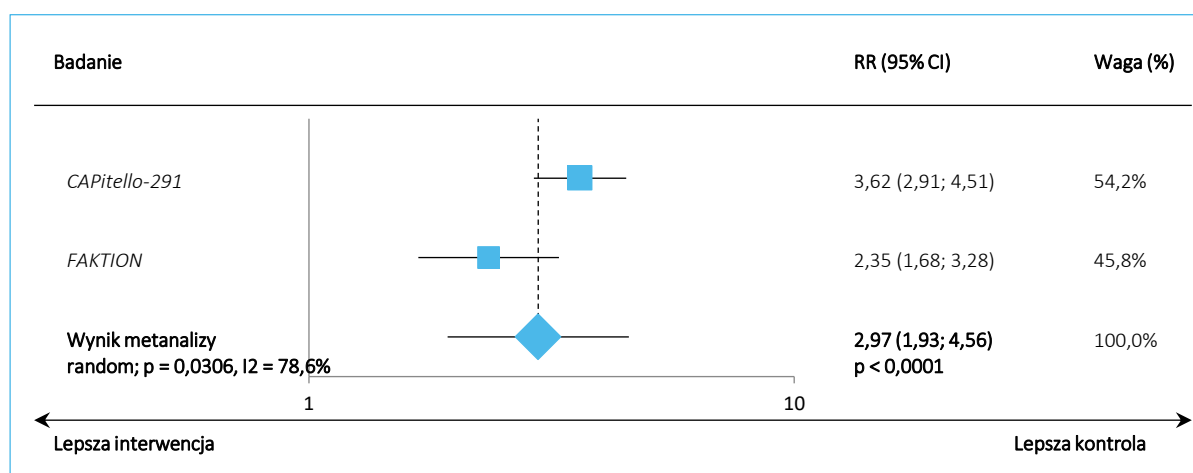
W ramach metaanaliz, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań CAP1tello-291 i FAKTION, wykazano, że istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie CAP1+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczy: biegunki (RR = 3,04 [95% CI: 2,06; 4,48], p < 0,0001, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), wysypki (RR = 3,88 [95% CI: 1,99; 7,58], p < 0,0001, NNH = 4 [95% CI: 3; 4]), wymiotów (RR = 2,86 [95% CI: 1,30;

Truqap® (kapiwasertyb)

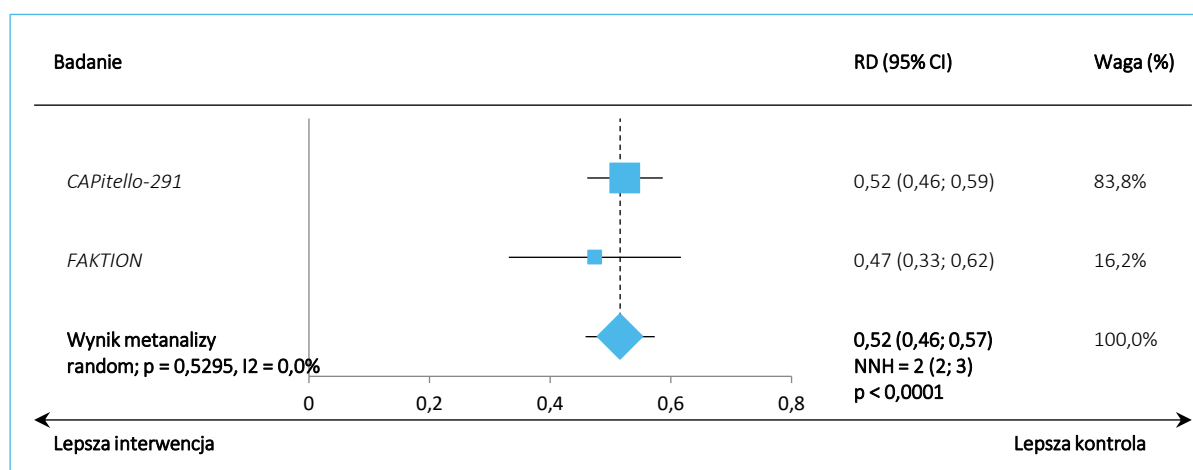
z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

6,32], $p = 0,0092$, NNH = 7 [95% CI: 5; 9]), hiperglikemii (RR = 4,01 [95% CI: 2,58; 6,23], $p < 0,0001$, NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), zapalenia jamy ustnej (RR = 2,85 [95% CI: 1,79; 4,54], $p < 0,0001$, NNH = 11 [95% CI: 8; 18]), niedokrwistości (RR = 2,19 [95% CI: 1,30; 3,70], $p = 0,0034$, NNH = 19 [95% CI: 12; 54]), zakażenia dróg moczowych (RR = 1,71 [95% CI: 1,09; 2,66], $p = 0,0188$, NNH = 22 [95% CI: 12; 117]) i podwyższonego stężenia kreatyniny (RR = 4,19 [95% CI: 1,87; 9,36], $p = 0,0005$, NNH = 20 [95% CI: 13; 39]). W oparciu o wykonane metaanalizy nie stwierdzono znamiennych różnic w przypadku częstości występowania nudności, zmęczenia i ból głowy. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano graficznie na wykresach poniżej.

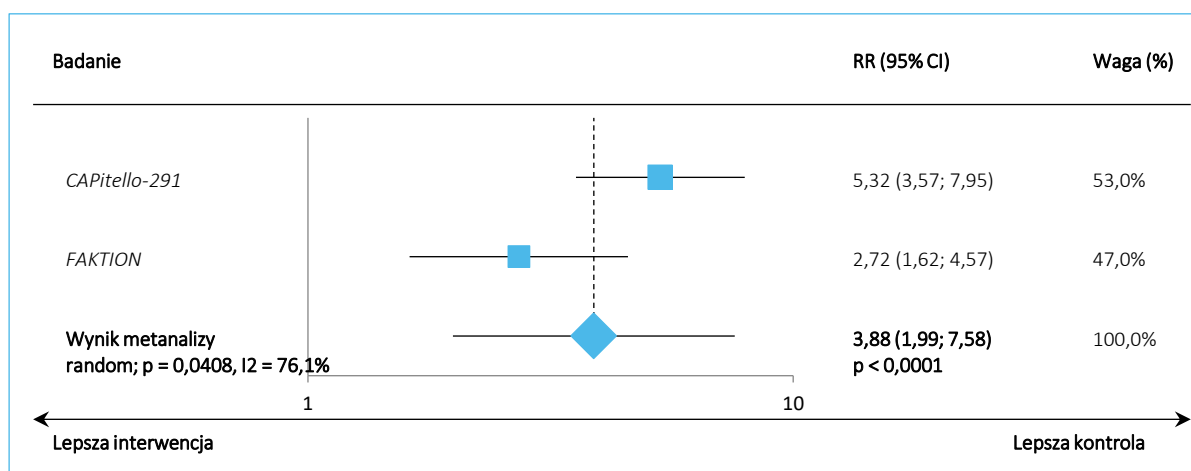
Wykres 38. Częstość występowania biegunki; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



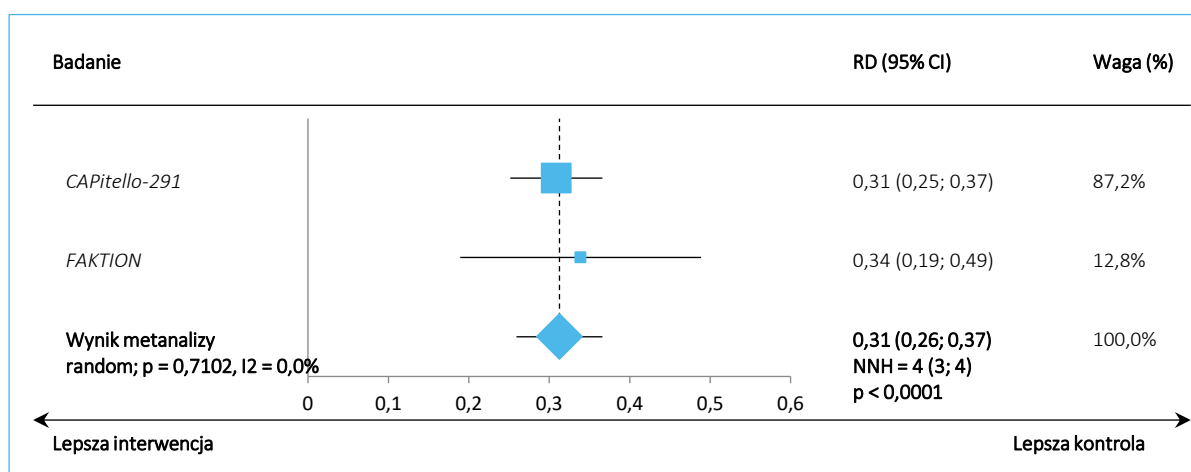
Wykres 39. Częstość występowania biegunki; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



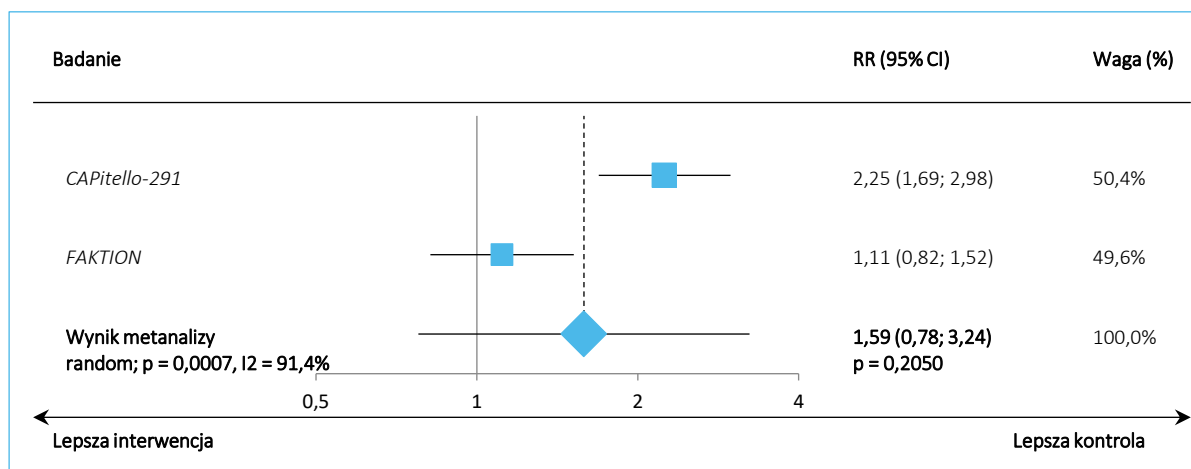
Wykres 40. Częstość występowania wysypki; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



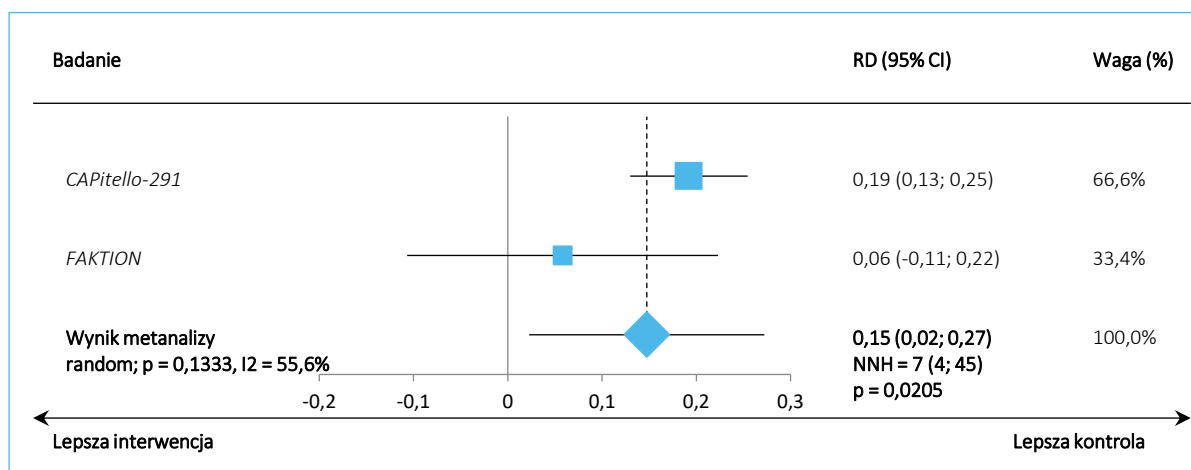
Wykres 41. Częstość występowania wysypki; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



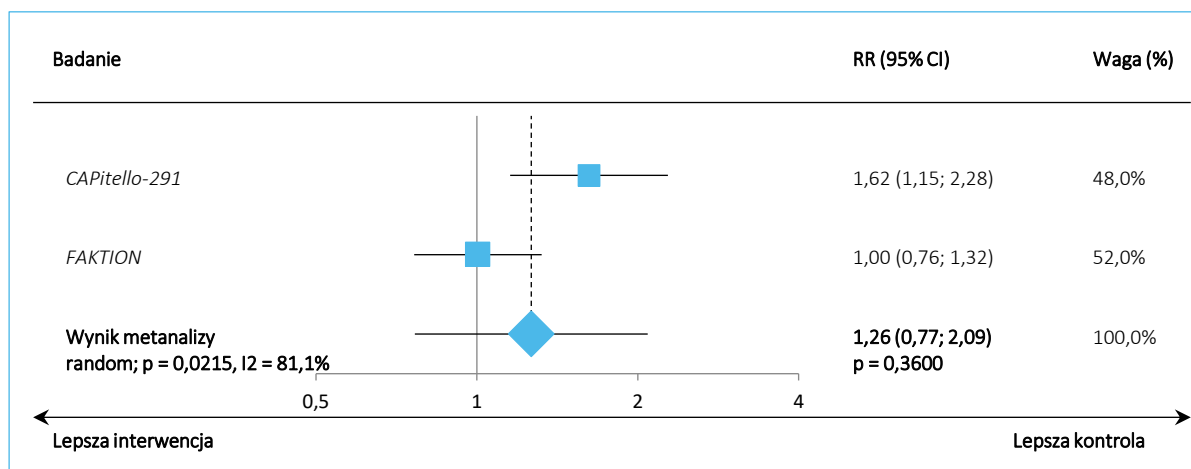
Wykres 42. Częstość występowania nudności; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.



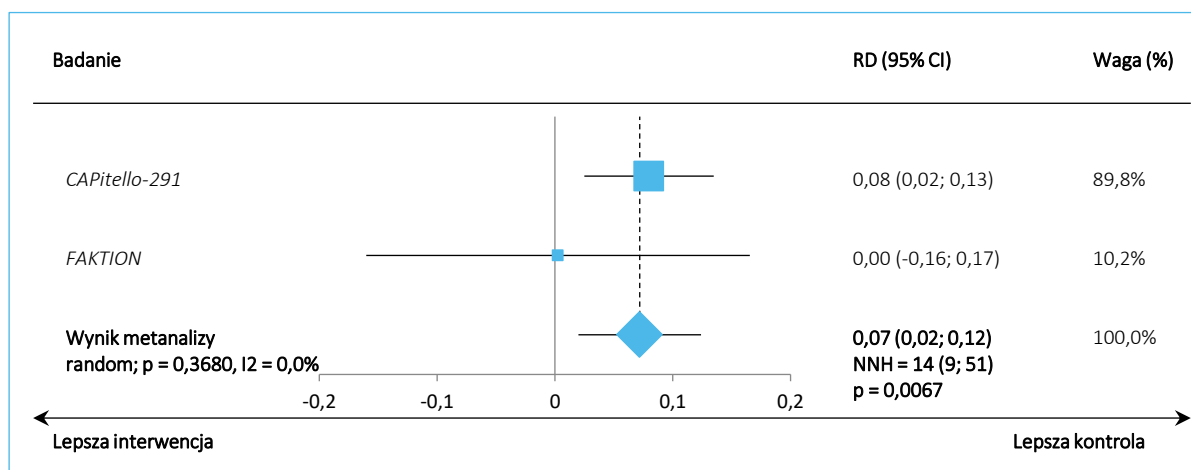
Wykres 43. Częstość występowania nudności; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.



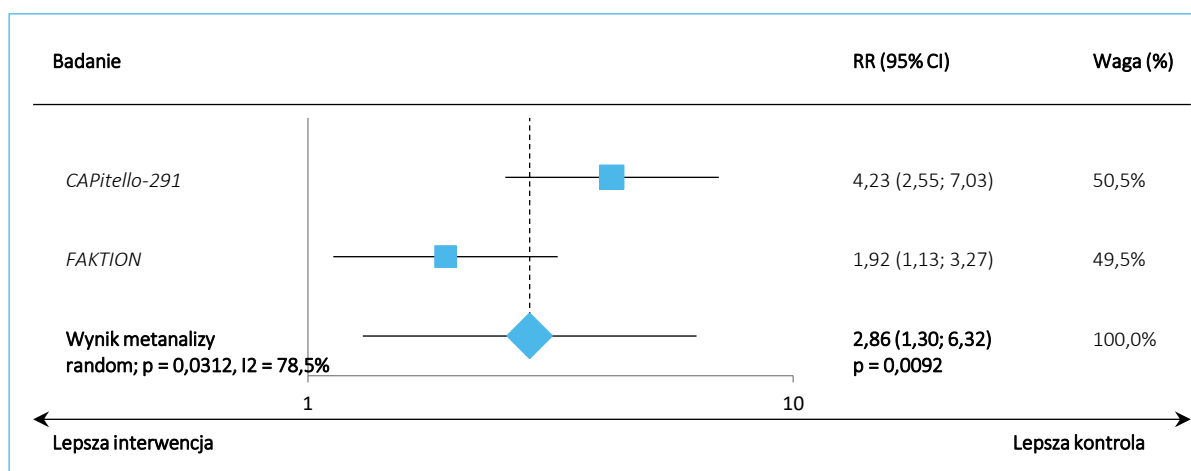
Wykres 44. Częstość występowania zmęczenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



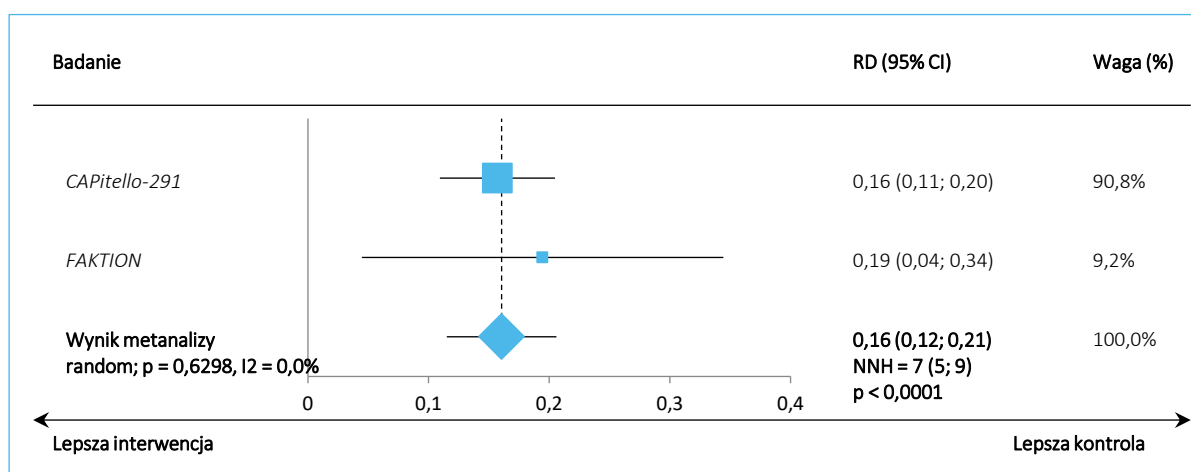
Wykres 45. Częstość występowania zmęczenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



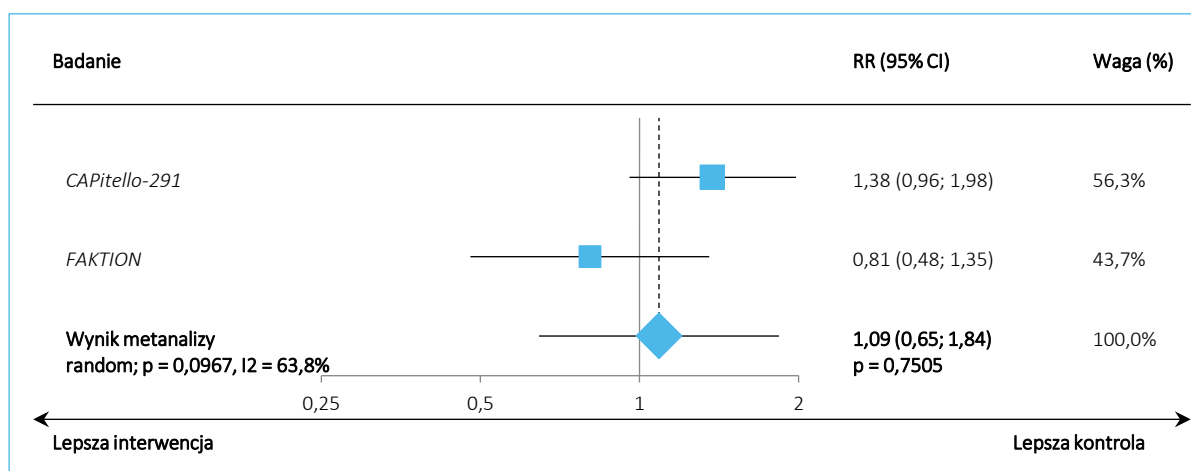
Wykres 46. Częstość występowania wymiotów; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



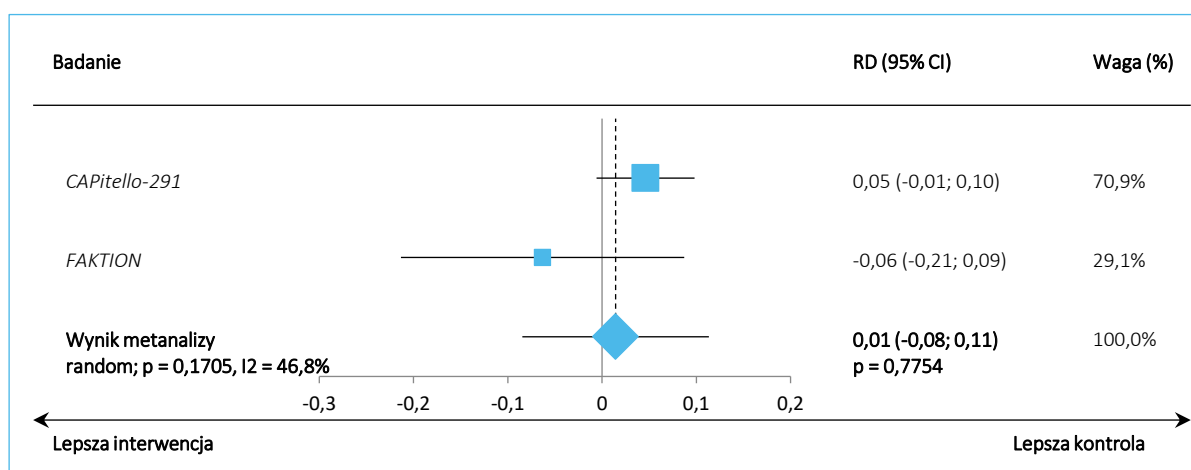
Wykres 47. Częstość występowania wymiotów; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



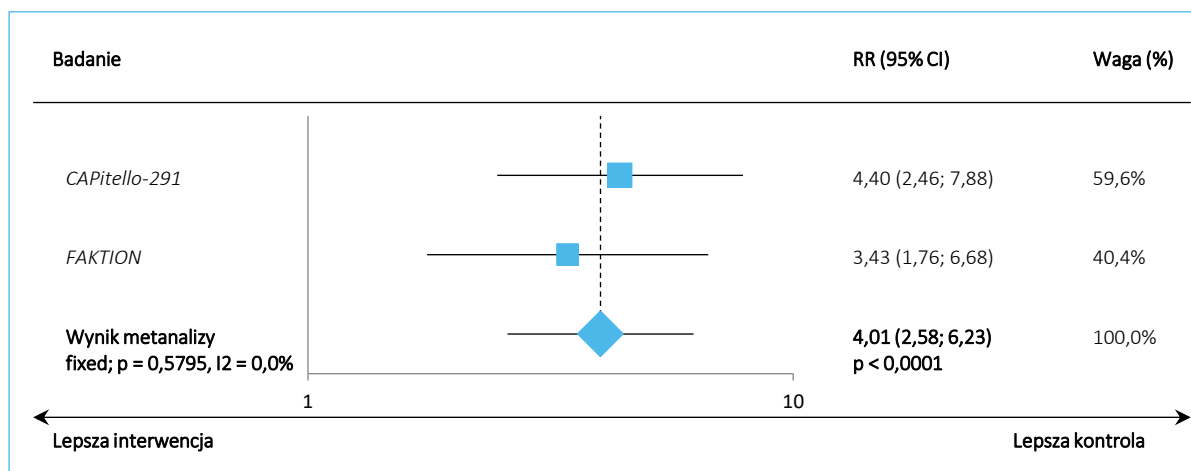
Wykres 48. Częstość występowania bólu głowy; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



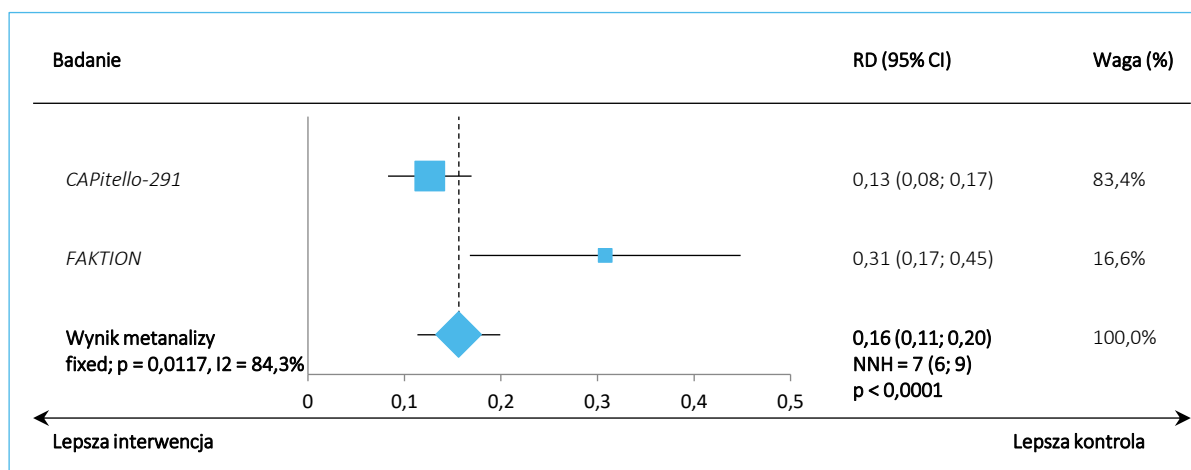
Wykres 49. Częstość występowania bólu głowy; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



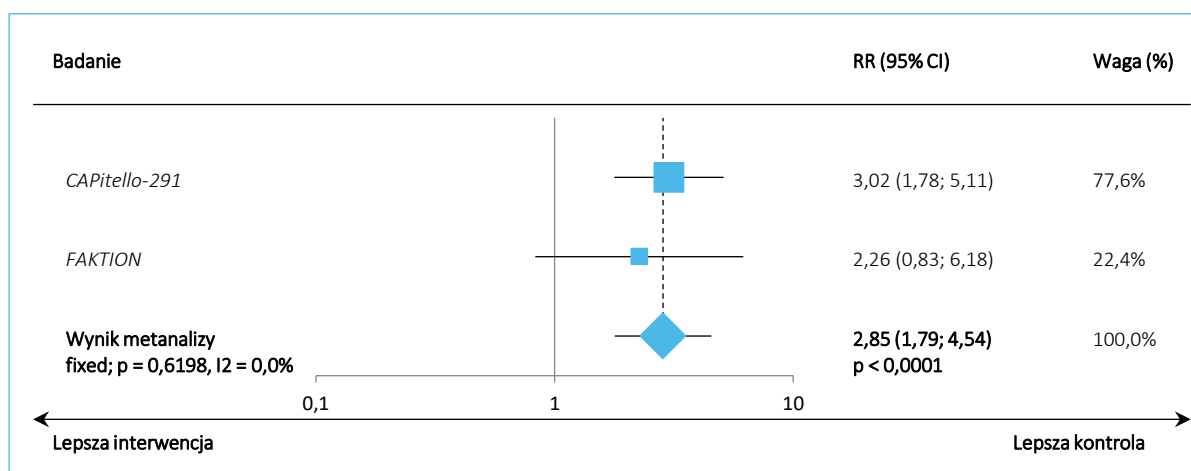
Wykres 50. Częstość występowania hiperglikemii; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



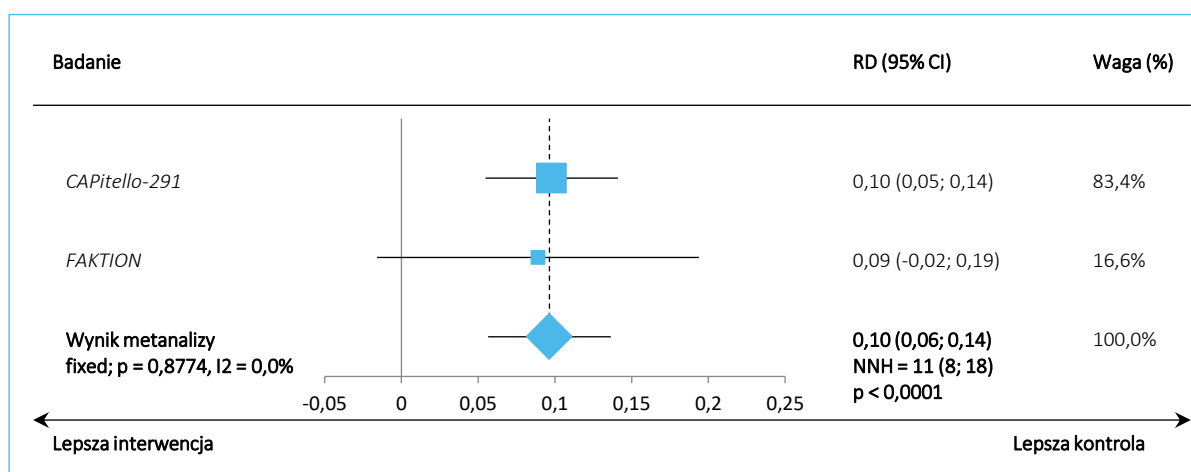
Wykres 51. Częstość występowania hiperglikemii; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



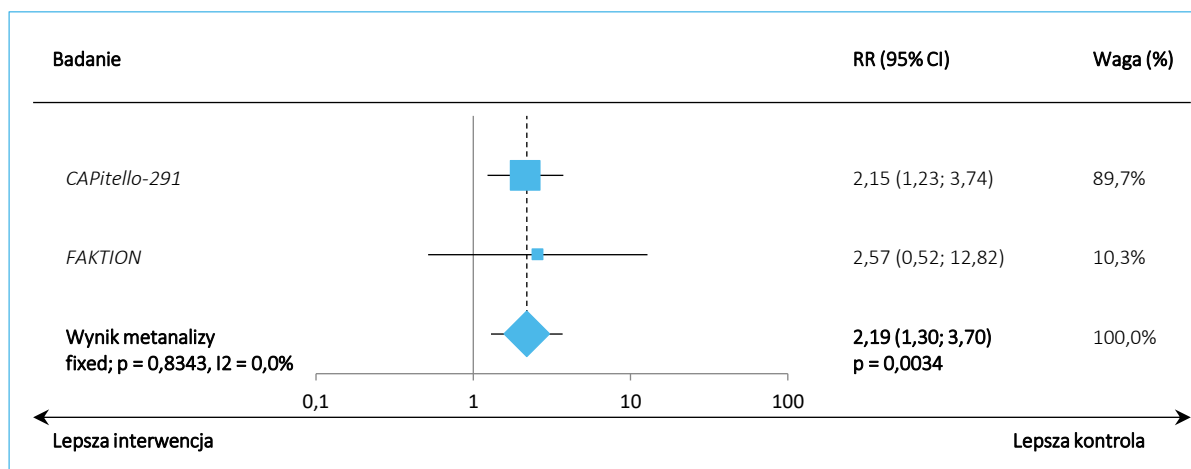
Wykres 52. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



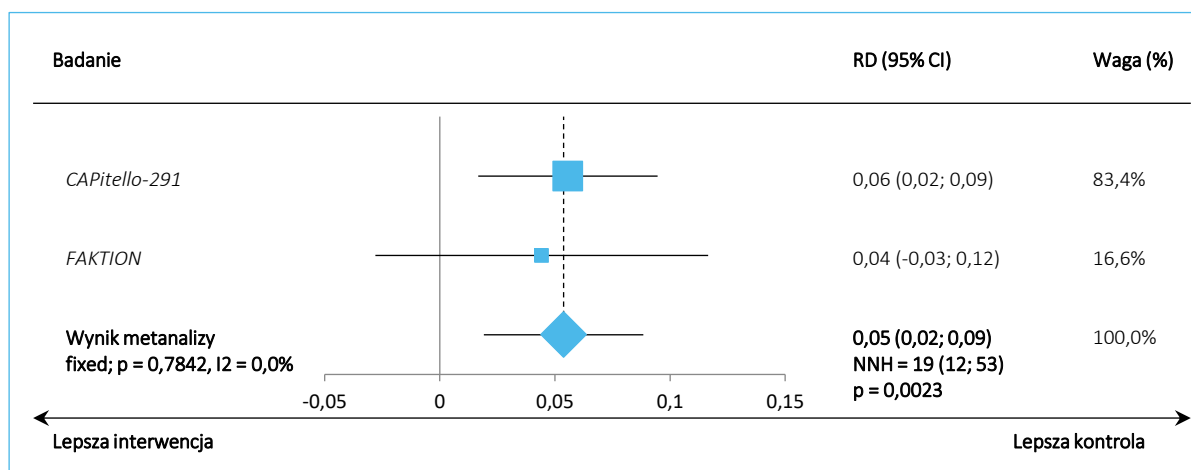
Wykres 53. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



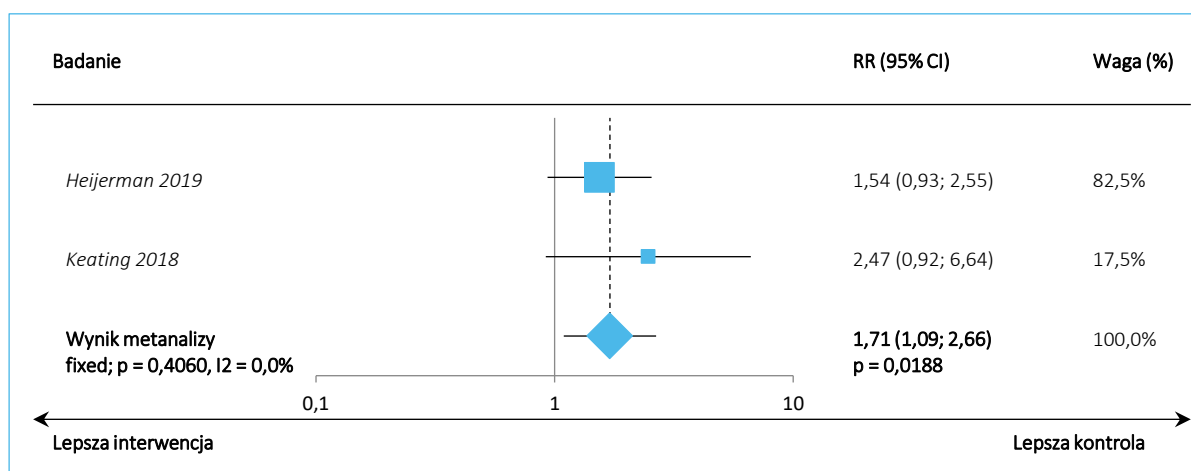
Wykres 54. Częstość występowania niedokrwistości; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



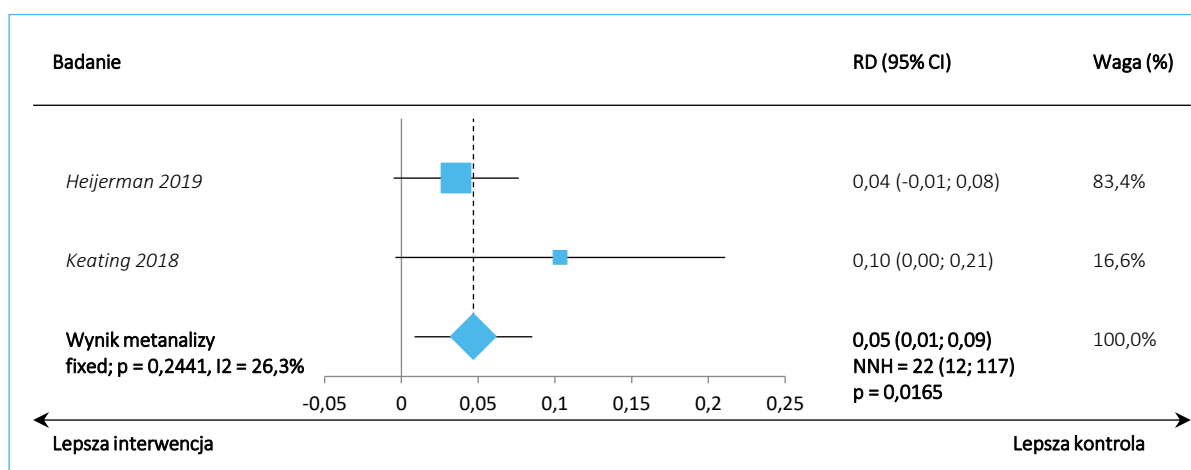
Wykres 55. Częstość występowania niedokrwistości; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



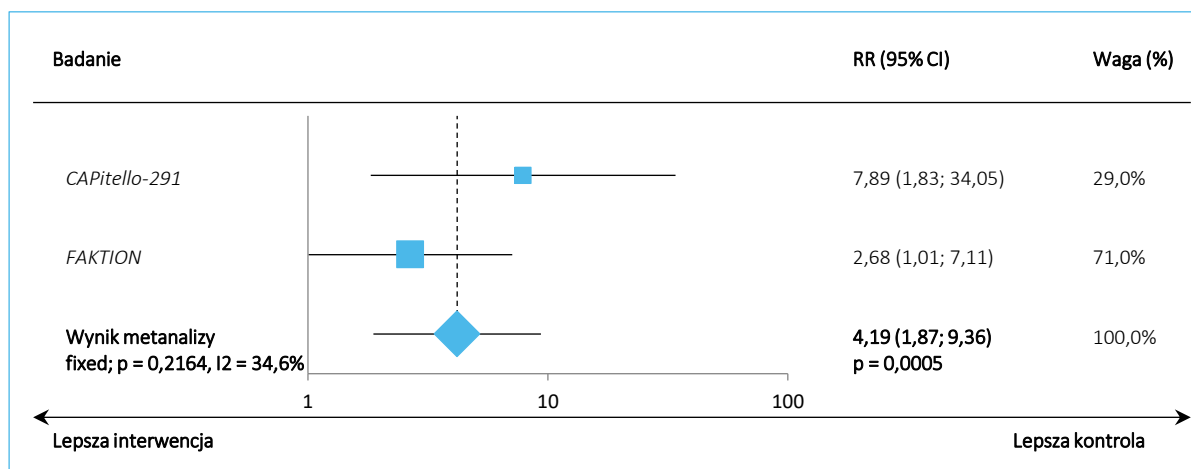
Wykres 56. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



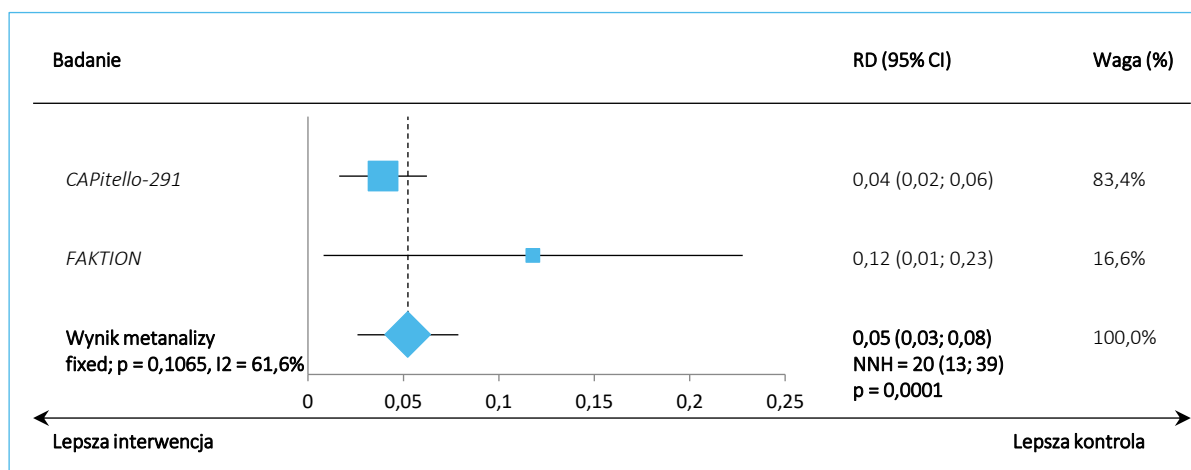
Wykres 57. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



Wykres 58. Częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



Wykres 59. Częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



Oprócz tego dla pojedynczych badań odnotowano również znamienne większe ryzyko pojawienia się podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do leczenia PBO+FULV w przypadku: zmniejszonego apetytu (RR = 2,64 [95% CI: 1,66; 4,22], p < 0,0001, NNH = 10 [95% CI: 7; 18]), zapalenia jamy ustnej (RR = 3,02 [95% CI: 1,78; 5,11], p < 0,0001, NNH = 11 [95% CI: 8; 19]), świądu (RR = 1,89 [95% CI: 1,16; 3,05], p = 0,0099, NNH = 18 [95% CI: 10; 66]), wysypki jako odrębnego zdarzenia (RR = 5,13 [95% CI: 3,01; 8,73], p < 0,0001, NNH = 6 [95% CI: 5; 8]), wysypki plamisto-grudkowej (RR = 6,24 [95% CI: 3,14; 12,42], p < 0,0001, NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), hipertriglicydemii (RR = 1,73 [95% CI: 1,15; 2,61], p = 0,0089, NNH = 5 [95% CI: 3; 15]), zakażeń ogółem (RR = 2,40 [95% CI: 1,33; 4,33], p = 0,0036, NNH = 5 [95% CI: 3; 11]), białkomoczu (RR = 3,34 [95% CI: 1,63; 6,87], p = 0,0010, NNH = 4 [95% CI: 3; 8]), hiperglikemii

w dowolnym momencie (RR = 3,67 [95% CI: 1,70; 7,94], $p = 0,0009$, NNH = 4 [95% CI: 3; 8]) i podwyższonego stężenia kreatyniny (RR = 2,68 [95% CI: 1,01; 7,11], $p = 0,0483$, NNH = 9 [95% CI: 5; 123]).

5.5.1.4 Poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia

Informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3-4. stopniu nasilenia odnaleziono zarówno w badaniu *CAPitello-291* (gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji *Turner 2023*), jak i próbie *FAKTION* (publikacja *Howell 2022*). Dodatkowo zaprezentowano także dane odnośnie nadwrażliwości z publikacji *Jones 2020* dla badania *FAKTION*, gdyż zostały one wytypowane do uwzględnienia w porównaniu pośrednim niniejszego raportu.

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPI+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p^*	RD (95% CI), p^*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p^*
Biegunka	<i>CAPitello-291</i>	33/355 (9,3%)	1/350 (0,3%)	32,54 (4,47; 236,58) $p = 0,0006$	0,09 (0,06; 0,12) NNH = 12 (9; 17) $p < 0,0001$	9,47 (0,81; 110,62), $p = 0,0731$, model random: $p = 0,0350$, $I^2 = 77,5\%$
	<i>FAKTION</i>	10/69 (14%)	3*/71 (4,2%*)	3,43 (0,99; 11,94) $p = 0,0527$	0,10 (0,01; 0,20) NNH = 10 (6; 137) $p = 0,0348$	
Wysypka [^]	<i>CAPitello-291</i>	<i>CAPitello-291</i>	43/355 (12,1%)	1/350 (7,1%)	42,39 (5,87; 306,17) $p = 0,0002$	38,26 (7,60; 192,62), NNH = 8 (7; 11), $p < 0,0001$, model fixed: $p = 0,8401$, $I^2 = 0,0\%$
	<i>FAKTION</i>	<i>FAKTION</i>	14/69 (20%)	0/71 (0%)	29,83 (1,81; 490,49) $p = 0,0175$	
Nudności	<i>CAPitello-291</i>	3/355 (0,8%)	2/350 (0,6%)	1,48 (0,25; 8,80) $p = 0,6671$	0,00 (-0,01; 0,02) $p = 0,6646$	nd.
	<i>FAKTION</i>	0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	
Zmęczenie	<i>CAPitello-291</i>	2/355 (0,6%)	2/350 (0,6%)	0,99 (0,14; 6,96) $p = 0,9887$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,9887$	0,60 (0,15; 2,51), $p = 0,4875$, model fixed: $p = 0,4853$, $I^2 = 0,0\%$
	<i>FAKTION</i>	1/69 (1%)	3/71 (4%)	0,34 (0,04; 3,22) $p = 0,3489$	-0,03 (-0,08; 0,03) $p = 0,3193$	
Wymioty	<i>CAPitello-291</i>	6/355 (1,7%)	2/350 (0,6%)	2,96 (0,60; 14,55) $p = 0,1823$	0,01 (0,00; 0,03) $p = 0,1588$	3,39 (0,83; 13,76), $p = 0,0881$, model fixed: $p = 0,7502$, $I^2 = 0,0\%$
	<i>FAKTION</i>	2/69 (3%)	0/71 (0%)	5,14 (0,25; 105,22) $p = 0,2876$	0,03 (-0,02; 0,08) $p = 0,2319$	

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPi+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNI (95% CI), p*
Ból głowy	CAPitello-291	1/355 (0,3%)	2/350 (0,6%)	0,49 (0,04; 5,41) p = 0,5628	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5554	nd.
	FAKTION	0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	
Hiperglikemia	CAPitello-291	8*/355 (2,3%*)	1/350 (0,3%)	7,89 (0,99; 62,73) p = 0,0509	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 51 (28; 307) p = 0,0188	7,66 (1,41; 41,76), NNH = 43 (25; 141), p = 0,0186, model fixed: p = 0,9604, I ² = 0,0%
	FAKTION	3/69 (4%)	0/71 (0%)	7,20 (0,38; 136,86) p = 0,1889	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1182	
Zapalenie jamy ustnej	CAPitello-291	7/355 (2,0%)	0/350 (0%)	14,79 (0,85; 257,96) p = 0,0648	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 51 (29; 234) p = 0,0123	nd.
	FAKTION	0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	
Niedokrwistość	CAPitello-291	7/355 (2,0%)	4/350 (1,1%)	1,73 (0,51; 5,84) p = 0,3807	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3734	1,15 (0,40; 3,27), p = 0,7954, model fixed: p = 0,1956, I ² = 40,3%
	FAKTION	0/69 (0%)	2/71 (3%)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	
Zakażenia dróg moczowych	CAPitello-291	5/355 (1,4%)	0/350 (0%)	10,85 (0,60; 195,40) p = 0,1061	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 71 (37; 1473) p = 0,0395	7,01 (0,86; 57,03), p = 0,0688, model fixed: p = 0,5583, I ² = 0,0%
	FAKTION	1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	
Zmniejszony apetyt		1/355 (0,3%)	2/350 (0,6%)	0,49 (0,04; 5,41) p = 0,5628	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5554	0,49 (0,04; 5,41) p = 0,5628
Astenia		4/355 (1,1%)	2/350 (0,6%)	1,97 (0,36; 10,70) p = 0,4313	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4209	1,97 (0,36; 10,70) p = 0,4313
Świąd		2/355 (0,6%)	0/350 (0%)	4,93 (0,24; 102,32) p = 0,3026	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2466	4,93 (0,24; 102,32) p = 0,3026
Wysypka (jako odrębne zdarzenie)^	CAPitello-291	19/355 (5,4%)	1/350 (0,3%)	18,73 (2,52; 139,17) p = 0,0042	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 20 (14; 38) p < 0,0001	18,73 (2,52; 139,17) p = 0,0042
Wysypka plamisto-grudkowa^		22/355 (6,2%)	0/350 (0%)	44,37 (2,70; 728,56) p = 0,0079	0,06 (0,04; 0,09) NNH = 17 (12; 28) p < 0,0001	44,37 (2,70; 728,56) p = 0,0079
Wysypka grudkowa^		2/355 (0,6%)	0/350 (0%)	4,93 (0,24; 102,32) p = 0,3026	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2466	4,93 (0,24; 102,32) p = 0,3026

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Hipokaliemia ^{^^}	FAKTION	8/355 (2,3%)	0/350 (0,0%)	16,76 (0,97; 289,29) p = 0,0524	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 45 (26; 162) p = 0,0069	nd.
Podwyższone stężenie kreatyniny (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Nadciśnienie		22*/69 (32%*)	18*/71 (25%*)	1,26 (0,74; 2,13) p = 0,3943	0,07 (-0,08; 0,21) p = 0,3916	nd.
Hipertriglicydemia (laboratoryjnie)		2/69 (3%)	0/71 (0%)	5,14 (0,25; 105,22) p = 0,2876	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2319	nd.
Ból		4/69 (6%)	3/71 (4%)	1,37 (0,32; 5,91) p = 0,6711	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6701	nd.
Ból stawów		2/69 (3%)	0/71 (0%)	5,14 (0,25; 105,22) p = 0,2876	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2319	nd.
Wydłużony odstęp QT		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zwiększone stężenie cholesterolu		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Reakcje w miejscu iniekcji		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (laboratoryjnie)		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	nd.
Zakażenia ogółem		4*/69 (5,8%*)	2/71 (3%)	2,06 (0,39; 10,87) p = 0,3955	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3850	nd.
Zakażenie układu oddechowego		2/69 (3%)	1/71 (1%)	2,06 (0,19; 22,18) p = 0,5519	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5441	nd.
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej		1/69 (1%)	2/71 (3%)	0,51 (0,05; 5,55) p = 0,5838	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5742	nd.
Białkomocz (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Obniżone stężenie hemoglobiny (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Hiperglikemia w dowolnym momencie		2/69 (3%)	0/71 (0%)	5,14 (0,25; 105,22) p = 0,2876	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2319	nd.
Zwiększona aktywność transaminazy alaminowej		0/69 (0%)	2/71 (3%)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	nd.
Spadek stężenie bilirubiny we krwi (laboratoryjnie)		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ból pleców		0/69 (0%)	2/71 (3%)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	nd.
HDL (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Obniżona liczba białych krwinek (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaminowej (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
LDL (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		0/69 (0%)	2/71 (3%)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	nd.
Uderzenia gorąca		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Podwyższone stężenie mocznika (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Ból kończyn		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNI (95% CI), p*
Hipoalbuminemia (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Duszność		0/69 (0%)	2*/71 (2,8%*)	0,21 (0,01; 4,21) p = 0,3045	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2367	nd.
Niska liczba neutrofili (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Objawy grypopodobne		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (laboratoryjnie)		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Ból brzucha		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838
Ból w klatce piersiowej, niezwiązany z sercem		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Kaszel		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zaparcia		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Wysoki puls		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Wysoka liczba neutrofili (laboratoryjnie)		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Zmniejszona liczba płytek krwi		1/69 (1%)	1/71 (1%)	1,03 (0,07; 16,13) p = 0,9838	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9838	nd.
Wysoka liczba białych krwinek (laboratoryjnie)		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Rwa kulszowa		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Wysięk opłucnowy		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ostre uszkodzenie nerek		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAP1+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NNI (95% CI), p*
Neuropatia obwodowa		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Gorączka		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Hiponatremia		2/69 (3%)	1/71 (1%)	2,06 (0,19; 22,18) p = 0,5519	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5441	nd.
Niedotlenienie		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Martwica kości szczęki		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Niewyraźne widzenie		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Złamanie		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Omdlenie		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Krwotok		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.
Zablokowana nefrostomia		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Wyprysk		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ośłabienie mięśni kończyn dolnych		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Ropień krocza		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)		1/69 (1%)	0/71 (0%)	3,09 (0,13; 74,47) p = 0,4879	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	nd.
Wodobrzusze		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Zapalenie żołądka i jelit		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane	Badanie	CAPi+FULV, n/N (%)	PBO+FULV, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	Wynik metaanalizy: RR (95% CI), NNH/NTT (95% CI), p*
Obrzęk stawów		0/69 (0%)	1/71 (1%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5099	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4727	nd.
Nadwrażliwość**		0/69 (0%)	0/71 (0%)	-	-	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji Jones 2020;

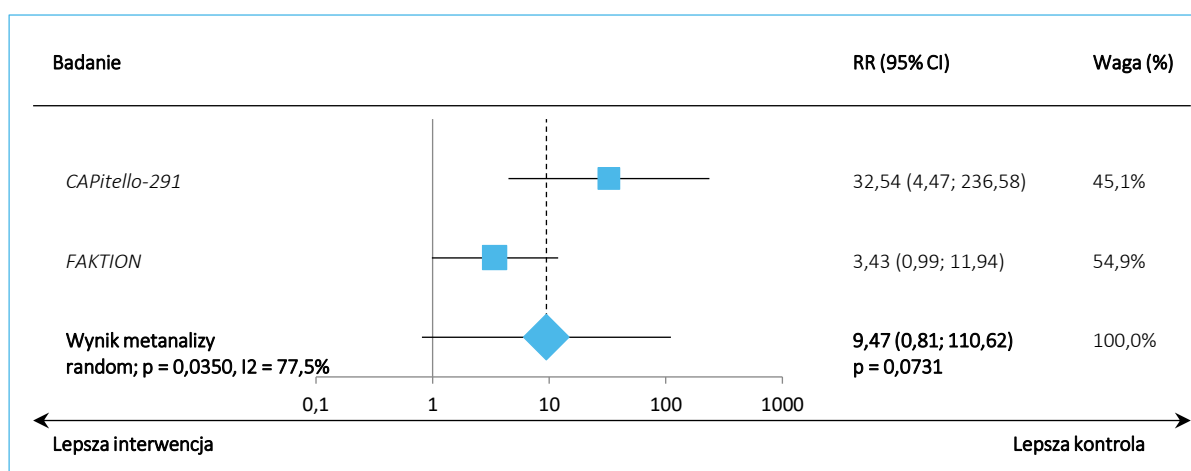
nie stwierdzono żadnego przypadku częstych wypróżnień, nadmiernej ruchliwości żołądkowo-jelitowej, wysypki swędzącej i wysypki grudkowej;

^ w badaniu CAPitello-291 oznacza to grupę zdarzeń związanych z wysypką, w tym: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę swędzącą, natomiast w próbie FAKTION zaznaczono, że w analizie uwzględniono wszystkie wybrane formy wysypki (Jones 2020) – na tej podstawie przyjęto też, że inne zdarzenia raportowano jako odrębne, a nie jako grupy zdarzeń;

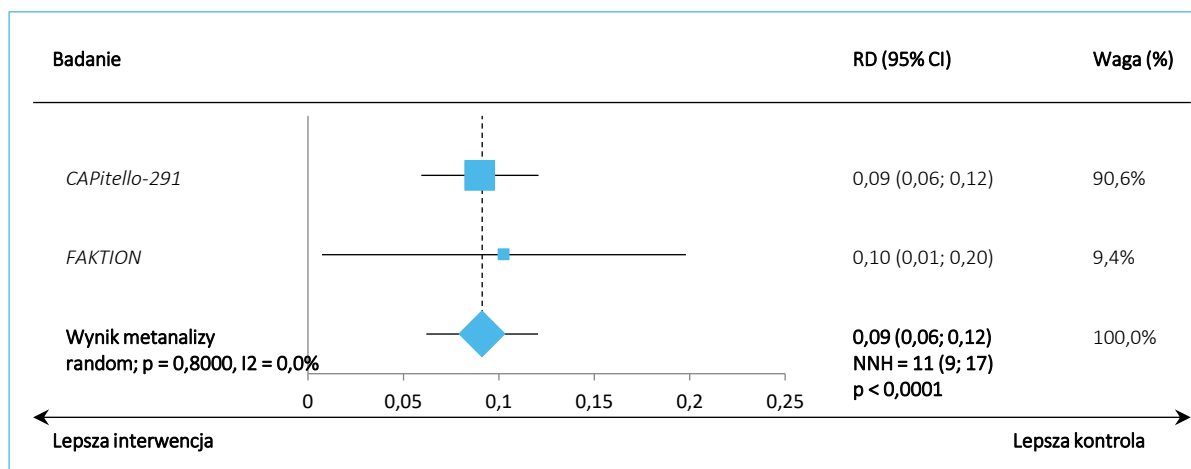
^^ dane z publikacji Rugo 2024.

W większości analizowanych przypadków (zarówno biorąc pod uwagę przeprowadzone metaanalizy, jak i dane z pojedynczych badań) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń w 3-4. stopniu nasilenia między grupą CAPi+FULV, a grupą kontrolną. W ramach metaanaliz, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań CAPitello-291 i FAKTION, wykazano, że znamienne większe ryzyko wystąpienia w grupie CAPi+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczy: wysypki jako grupy zdarzeń (RR = 38,26 [95% CI: 7,60; 192,62], p < 0,0001, NNH = 8 [95% CI: 7; 11]) i hiperglikemii (RR = 7,66 [95% CI: 1,41; 41,76], p = 0,0186, NNH = 43 [95% CI: 25; 141]). W oparciu o wykonane metaanalizy nie stwierdzono znamiennych różnic w przypadku częstości występowania biegunki, zmęczenia, wymiotów, niedokrwistości i zakażenia dróg moczowych. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano graficznie na wykresach poniżej.

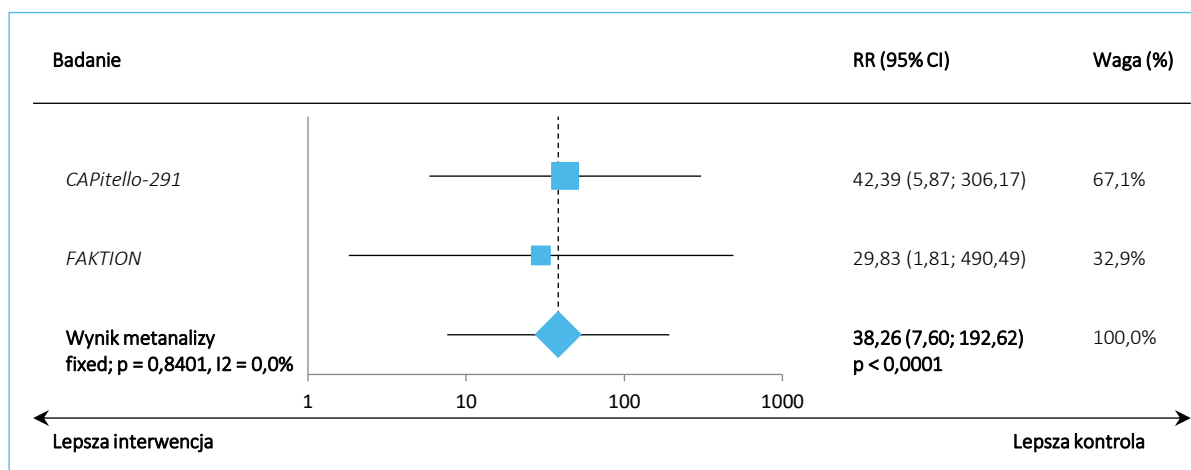
Wykres 60. Częstość występowania biegunki w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPi+FULV vs PBO+FULV; badania CAPitello-291 i FAKTION.



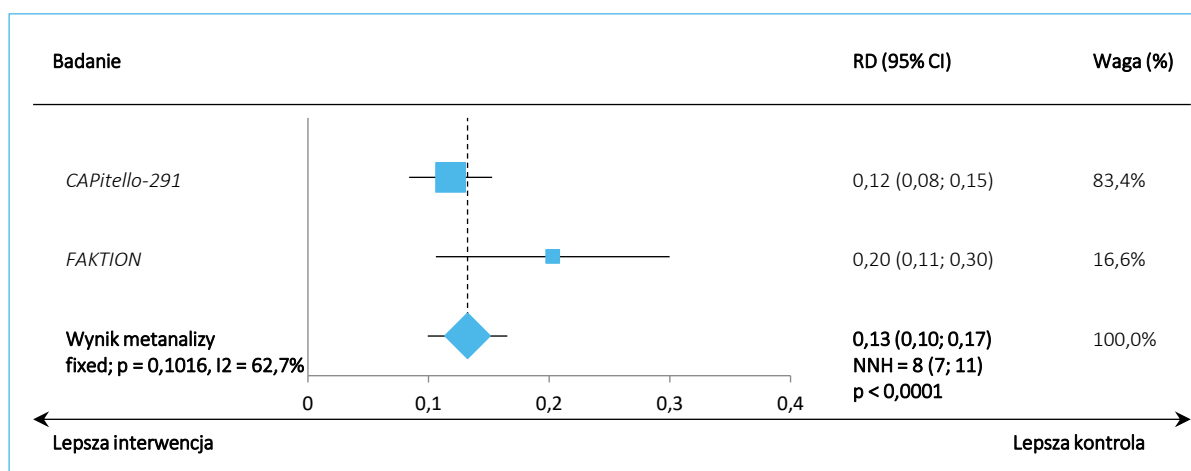
Wykres 61. Częstość występowania biegunki w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



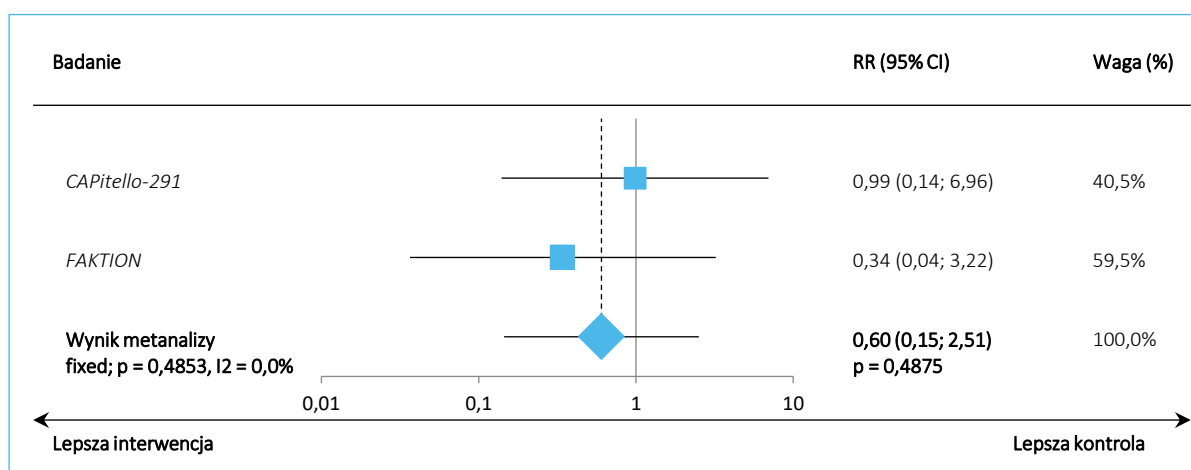
Wykres 62. Częstość występowania wysypki w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



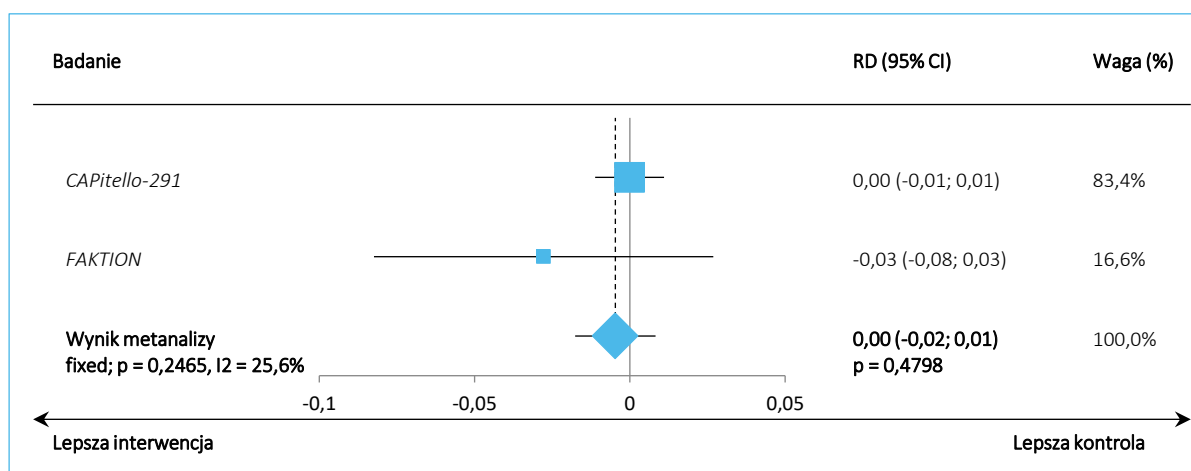
Wykres 63. Częstość występowania wysypki w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



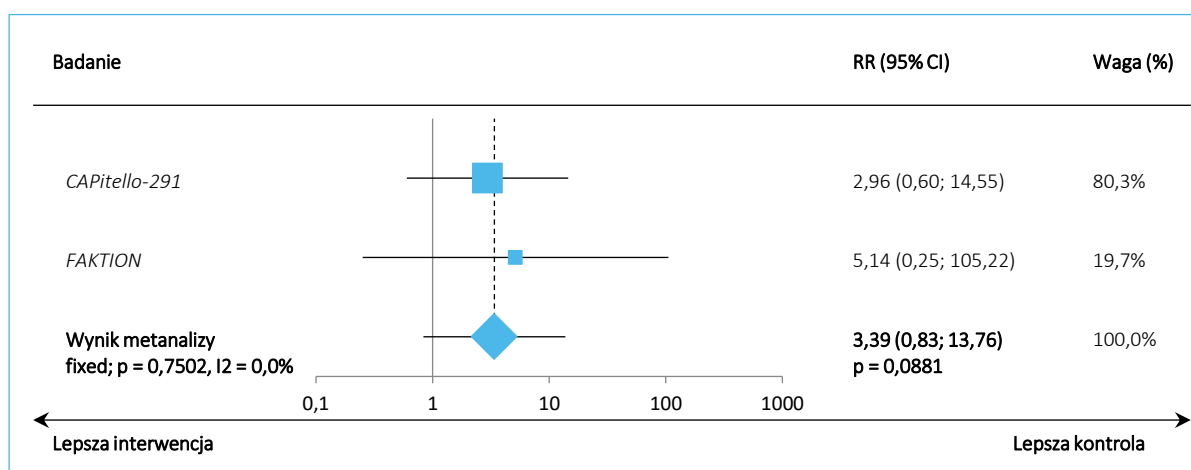
Wykres 64. Częstość występowania zmęczenia w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania CAPItello-291 i FAKTION.



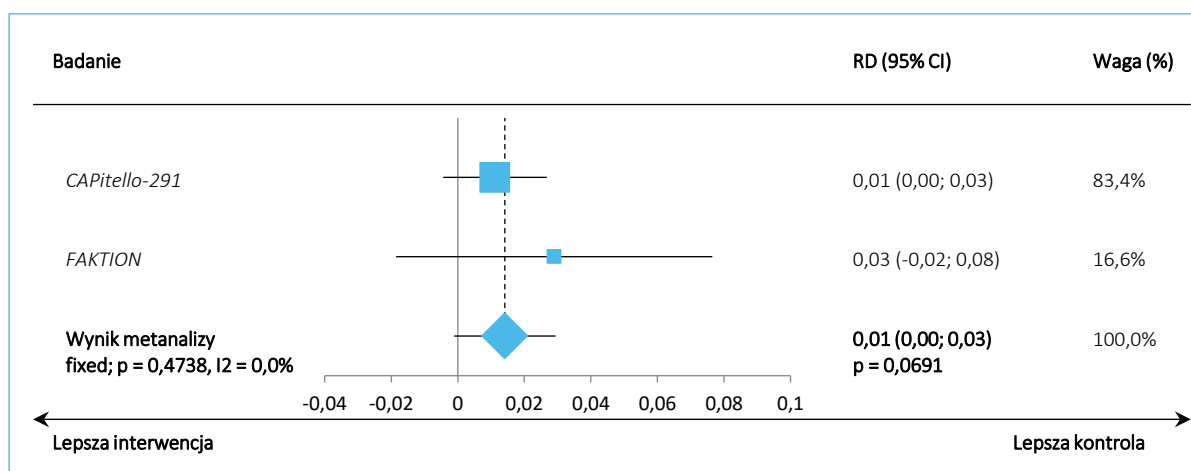
Wykres 65. Częstość występowania zmęczenia w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.



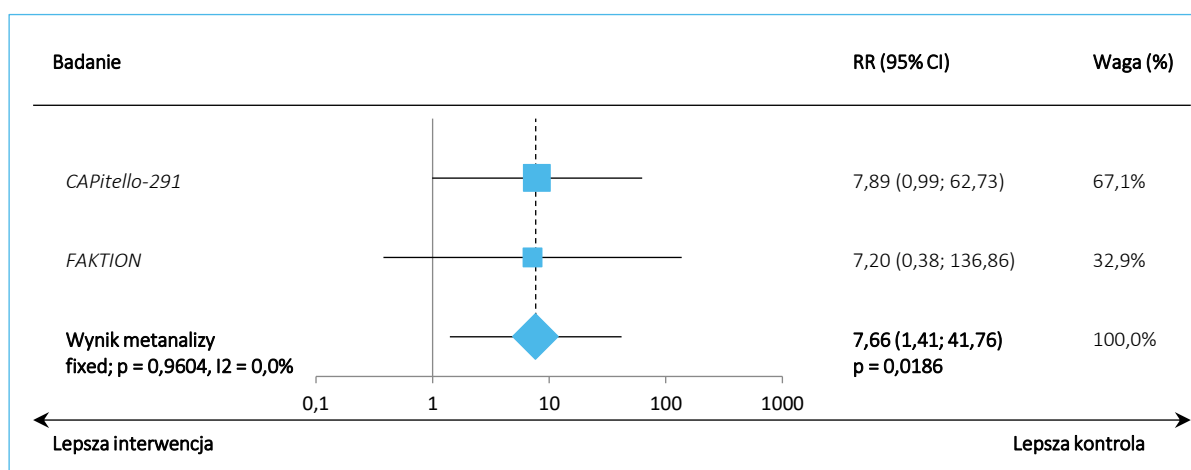
Wykres 66. Częstość występowania wymiotów w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.



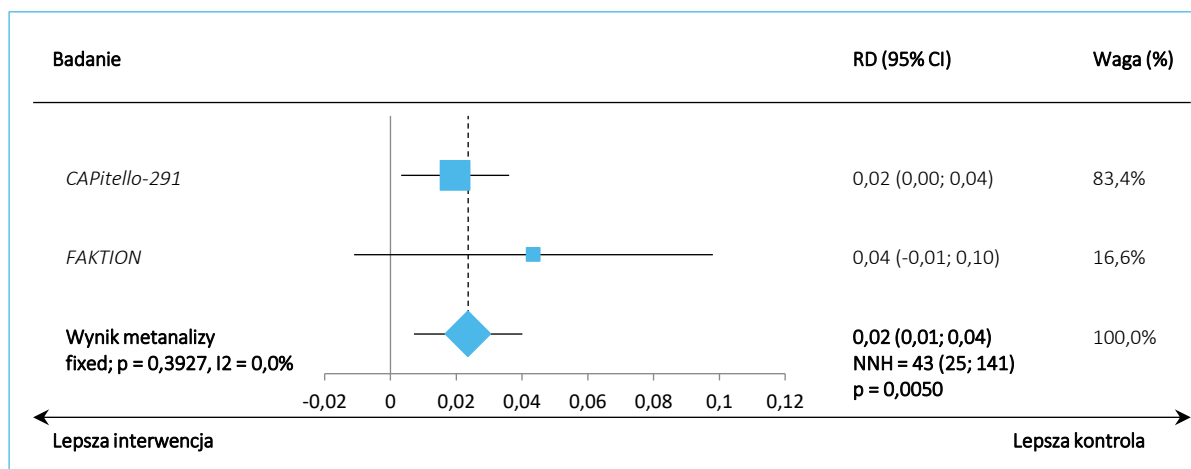
Wykres 67. Częstość występowania wymiotów w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



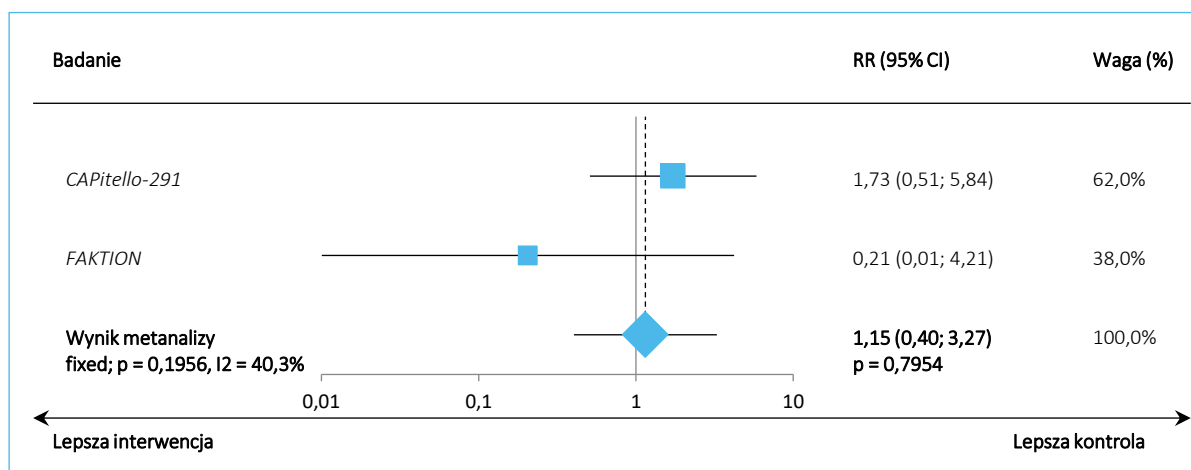
Wykres 68. Częstość występowania hiperglikemii w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



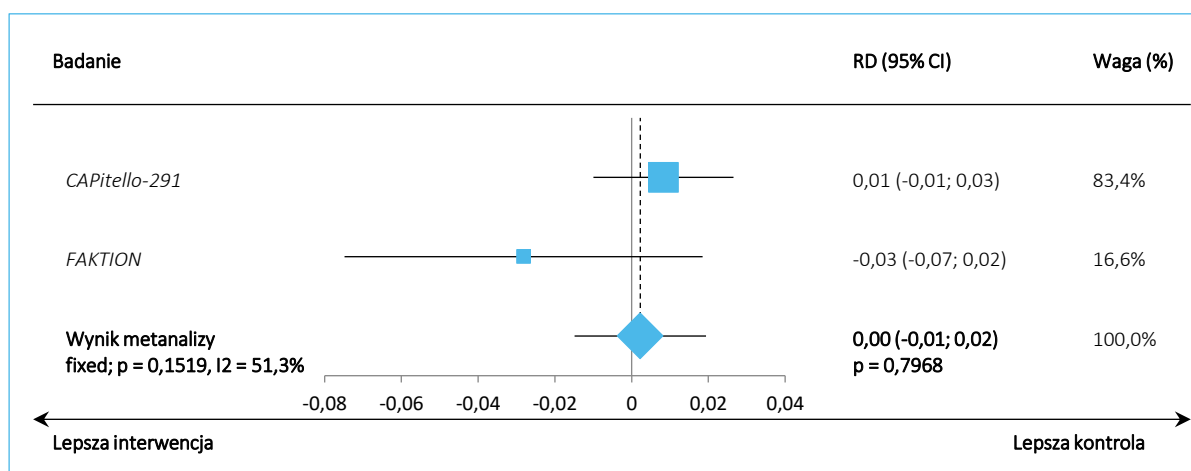
Wykres 69. Częstość występowania hiperglikemii w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



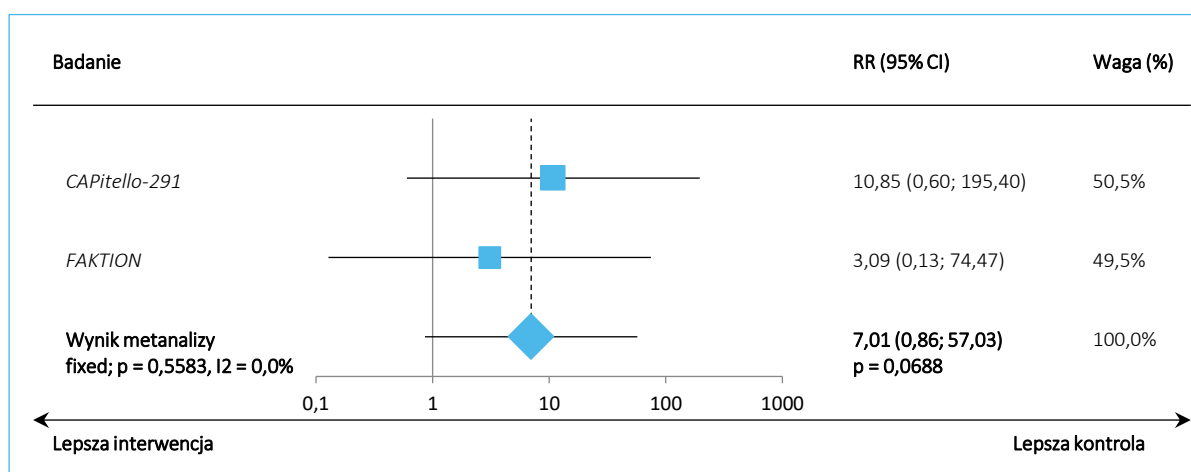
Wykres 70. Częstość występowania niedokrwistości w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



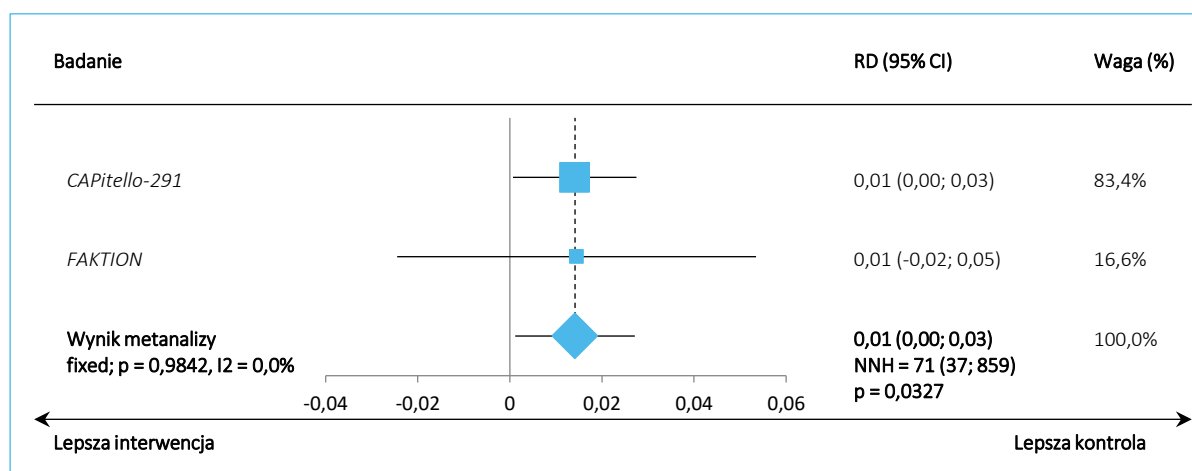
Wykres 71. Częstość występowania niedokrwistości w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



Wykres 72. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPItello-291* i *FAKTION*.



Wykres 73. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania *CAPitello-291* i *FAKTION*.



Oprócz tego dla pojedynczych badań odnotowano także istotnie większe ryzyko pojawienia się podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do leczenia PBO+FULV w przypadku: wysypki jako odrębnego zdarzenia (RR = 18,73 [95% CI: 2,52; 139,17], p = 0,0042, NNH = 20 [95% CI: 14; 38]) i wysypki plamisto-grudkowej (RR = 44,37 [95% CI: 2,70; 728,56], p = 0,0079, NNH = 17 [95% CI: 12; 28]).

5.5.2 Populacja z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN

5.5.2.1 Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

W badaniu *CAPitello-291* (publikacja *Rugo 2024*) podano także informacje na temat oceny bezpieczeństwa w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, która stanowi populację docelową niniejszego raportu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie CAPI+FULV należały: biegunka (76,8%), wysypka jako grupa zdarzeń (40,6%) i nudności (34,8%). Odnotowano, że istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN dotyczy: jakichkolwiek AEs (RR = 1,16 [95% CI: 1,07; 1,25], p = 0,0002, NNH = 8 [95% CI: 6; 16]), biegunki (RR = 4,08 [95% CI: 2,84; 5,88], p < 0,0001, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), wysypki jako grupy zdarzeń (RR = 4,91 [95% CI: 2,70; 8,93], p < 0,0001, NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), wysypki jako odrębnego zdarzenia (RR = 3,33 [95% CI: 1,58; 6,98], p = 0,0015, NNH = 8 [95% CI: 5; 16]), wysypki plamisto-grudkowej (RR = 13,73 [95% CI: 3,35; 56,21], p = 0,0003, NNH = 6 [95% CI: 4; 9]), nudności (RR = 2,57 [95% CI: 1,59; 4,16], p = 0,0001, NNH = 5 [95% CI: 4; 9]), wymiotów (RR = 3,05 [95% CI: 1,51; 6,16], p = 0,0019, NNH = 8 [95% CI: 5; 17]), zmniejszonego apetytu (RR = 2,32 [95% CI: 1,16; 4,61],

$p = 0,0166$, NNH = 11 [95% CI: 6; 42]), zapalenia jamy ustnej (RR = 3,86 [95% CI: 1,64; 9,07], $p = 0,0019$, NNH = 8 [95% CI: 6; 17]), hiperglikemii jako grupy zdarzeń (RR = 3,72 [95% CI: 1,58; 8,76], $p = 0,0027$, NNH = 9 [95% CI: 6; 19]), hiperglikemii jako odrębnego zdarzenia (RR = 4,46 [95% CI: 1,76; 11,29], $p = 0,0016$, NNH = 8 [95% CI: 6; 16]) i świądu (RR = 3,43 [95% CI: 1,45; 8,14], $p = 0,0052$, NNH = 10 [95% CI: 6; 24]).

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN; AEs bez względu na stopień 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		
Jakiegokolwiek 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) $p = 0,1943$

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	CAP1+FULV, N = 155	PBO+FULV, N = 133		
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
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 CAP1+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.

5.5.2.1 Poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia

W publikacji *Rugo 2024* do próby *CAPItello-291* przedstawiono też informacje na temat oceny bezpieczeństwa w populacji z mutacją w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, która stanowi populację docelową niniejszego raportu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3-4. stopniu nasilenia w grupie CAP1+FULV należały: biegunka (12,3%), wysypka jako grupa zdarzeń (11,0%) i wysypka plamisto-grudkowa (6,5%). W większości analizowanych AEs nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Tylko w przypadku jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, biegunki jako grupy zdarzeń, wysypki jako grupy zdarzeń i wysypki plamisto-grudkowej stwierdzono znamienne większe ryzyko ich wystąpienia w grupie CAP1+FULV

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

w porównaniu do grupy PBO+FULV, odpowiednio RR = 2,70 (95% CI: 1,73; 4,22), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 7), RR = 16,30 (95% CI: 2,21; 120,16), $p = 0,0062$, NNH = 9 (95% CI: 6; 17), RR = 30,06 (95% CI: 1,83; 495,20), $p = 0,0173$, NNH = 10 (95% CI: 7; 17) i RR = 18,04 (95% CI: 1,07; 304,95), $p = 0,0450$, NNH = 16 (95% CI: 10; 42).

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN; AEs 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		
Jakiegokolwiek 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) $p = 0,4590$
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) $p = 0,3757$

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	CAP1+FULV, N = 155	PBO+FULV, N = 133		
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.

6 Badanie I fazy *FTIH*

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *FTIH* [NCT01226316] to prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie I fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji kapiwasertybu (AZD5363), u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi oraz określenie dawki i schematu, które można stosować w przyszłości. Badanie ocenia, w jaki sposób organizm radzi sobie z lekiem (tj. szybkość wchłaniania i usuwania leku). W badaniu analizowano również aktywność przeciwnowotworową kapiwasertybu u pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym nowotworem piersi, nowotworami ginekologicznymi lub innymi nowotworami litymi ze zmianami w genach *AKT1/PIK3CA* lub *PTEN*.

Badanie składało się z kilku etapów (A do F), w pierwszych częściach ustalano wielkość dawki i schemat dawkowania leku u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (A, B), a w kolejnych analizowano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapiwasertybem (C, D) oraz terapii skojarzonej z fulwestrantem (E, F). W niniejszym raporcie włączono tylko wyniki dotyczące terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem (CAPI+FULV) u chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), ER-dodatniego, ze stwierdzoną zmianą na ścieżce AKT – włączono 2 publikacje: *Smyth 2020* prezentującą wyniki w podgrupie z mutacją *AKT1* [część E] oraz *Smyth 2021* zawierającą wyniki w podgrupie z mutacją *PTEN* [część F] (w publikacji *Smyth 2020* dostępne był również wyniki monoterapii kapiwasertybem, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie).

Tabela poniżej zawiera szczegóły dotyczące metodyki ocenianych części badania *FTIH*, z wyróżnieniem informacji dotyczących poszczególnych podgrup chorych z mutacją *AKT1* i *PTEN*.

Tabela 43. Charakterystyka metodyki badania I fazy *FTIH* (*Smyth 2020* i *Smyth 2021*).

Parametr	Badanie <i>FTIH</i> [NCT01226316]	
	Podgrupa z mutacją <i>AKT1</i> [część E]	Podgrupa z mutacją <i>PTEN</i> [część F]
Źródło danych	<i>Smyth 2020</i>	<i>Smyth 2021</i>
Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, wieloetapowe badanie I fazy, bez grupy kontrolnej (z zaplanowaną analizą w podgrupach)	
Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Punktacja NICE	7/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. +; 6. –; 7. +; 8. +]	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/*
AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Badanie <i>FTIH</i> [NCT01226316]	
	Podgrupa z mutacją AKT1 [część E]	Podgrupa z mutacją PTEN [część F]
Cel	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji oraz skuteczności terapii skojarzonej CAPI+FULV u chorych na MBC z obecnymi określonymi mutacjami ścieżki AKT1.	
Okres obserwacji	Ramy czasowe badania: 10.2013 – 08.2018	
	DCO: 07.08.2018 Mediana FU: 8,1 mies. (zakres: 0-27,5) dla wszystkich leczonych CAPI*	DCO: 06.2019
Ocena mocy badania	Tak	
Liczebność grup	Terapia skojarzona CAPI+FULV: N=43:	Terapia skojarzona CAPI+FULV: N=32:
	– Nieleczeni FULV: N=15 – Leczeni FULV: N=28	– Nieleczeni FULV: N=12 – Leczeni FULV: N=20
Typ analiz	Bezpieczeństwa (wszyscy chorzy, którzy otrzymali leczenie); Skuteczności (wszyscy chorzy, którzy otrzymali leczenie i pozostawali w badaniu wystarczająco długo, aby możliwa była ocena CBR24)	
Liczba ośrodków	16 międzynarodowych ośrodków	8 ośrodków w 6 krajach
Sponsor	AstraZeneca	

* dla wszystkich pacjentów leczonych CAPI, czyli również tych otrzymujących monoterapię, której wyniki nie były uwzględnione w niniejszym raporcie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo i tolerancja kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem. Ocena skuteczności stanowiła drugorzędowe punkty końcowe. Ocena skuteczności obejmowała: odpowiedź obiektywną (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena korzyści klinicznej po 24 tygodniach (CBR24).

Chociaż głównym punktem końcowym w tej części badania *FTIH* były bezpieczeństwo i tolerancja, wielkość ocenianych kohort z mutacją AKT1 i PTEN (oddzielnie) została określona za pomocą CBR24. Dla obu kohort terapii skojarzonej CAPI+FULV (bez wcześniejszego leczenia fulwestrantem i po leczeniu fulwestrantem) zaplanowano w protokole analizy, niezależnie dla każdej kohorty, w momencie gdy dla każdej z nich po 12 pacjentów (analiza *interim*) i 24 (analiza końcowa) można było ocenić pod kątem wystąpienia CBR24. Wielkość próby została oszacowana na podstawie wstępnie określonych wartości docelowych dla CBR24 wynoszących odpowiednio 65% i 40% dla pacjentów nie leczonych wcześniej fulwestrantem i leczonych fulwestrantem – dla wielkości próby wynoszącej 24 pacjentów na podgrupę uzyskano by 90% prawdopodobieństwo odpowiednio co najmniej 13 i 7 odpowiedzi CBR. Po przeprowadzeniu analizy *interim* w podgrupie pacjentów z mutacją AKT1 (publikacja *Smyth 2020*) rekrutacja do podgrupy chorych nie leczonych wcześniej fulwestrantem została wstrzymana, podczas gdy do podgrupy wcześniej leczonej fulwestrantem była kontynuowana i ukończono planowy nabór. Osiem kolejnych pacjentów, którzy byli w trakcie skryningu w momencie zamknięcia każdej z podgrup, otrzymało

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

pozwolenie na włączenie do badania, co dało łącznie 16 i 28 pacjentek odpowiednio w podgrupach bez wcześniejszego fulwestrantu i wcześniej leczonych fulwestrantem. Natomiast, w przypadku kohorty pacjentów z mutacją PTEN (publikacja *Smyth 2021*), w momencie zaplanowanej analizy *interim*, w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych fulwestrantem nie uzyskano oczekiwanej wartości dla CBR24 (wynoszącej 65%), więc rekrutacja została wstrzymana, co skutkowało uzyskaniem wielkości tej podgrupy tylko 12 pacjentów. Z kolei w podgrupie chorych wcześniej leczonych fulwestrantem uzyskano zakładany próg skuteczności CBR24 (wynoszący 40%) i rekrutacja była kontynuowana. Jednakże z powodu trudności w rekrutacji tej rzadkiej populacji pacjentów, ta ostatnia podgrupa również została zamknięta przed zrekrutowaniem 24 pacjentów (okres włączania wynosił około 29 miesięcy). Uznano, że dostępne dane od 19 pacjentów są wystarczające, aby zapewnić rozsądną (*reasonable*) szansę na analizę jakiegokolwiek sygnału skuteczności. Analizy końcowe zaplanowano w takim momencie, aby wszyscy pacjenci mieli możliwość uzyskania 24 tygodni leczenia.

Analiza końcowa dla podgrupy z mutacją AKT1 była przeprowadzona 7 sierpnia 2018 r. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kapiwasertybu (N=44), byli oceniani pod kątem bezpieczeństwa. Dane dotyczące skuteczności przedstawiono dla 43 pacjentek z mutacją AKT1^{E17K} – wykluczono jedną pacjentkę z mutacją inną niż E17K (AKT1^{E40K}). Natomiast w przypadku analizy końcowej dla podgrupy z mutacją PTEN, odcięcie danych nastąpiło w czerwcu 2019 r. – w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 12 chorych nieleczonych wcześniej fulwestrantem i 19 leczonych tym lekiem. W momencie odcięcia danych spośród kohorty pacjentów z mutacją AKT1 1 (6,3%) chory z podgrupy nieleczonych wcześniej FULV i 5 (17,9%) pacjentów leczonych wcześniej FULV kontynuowało leczenie, a spośród pacjentów z mutacją PTEN terapię kontynuowało odpowiednio 1 (8,3%) i 2 (10%) pacjentów. Główną przyczyną zakończenia leczenia CAPI+FULV było wystąpienie progresji choroby – w kohorcie z mutacją AKT u 68,8% pacjentów nieleczonych wcześniej FULV i 50,0% chorych leczonych wcześniej FULV, a wśród pacjentów z mutacją PTEN – odpowiednio u 83,3% i 70% pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w badaniu.

Tabela 44. Przepływ pacjentów w badaniu I fazy FTIH (*Smyth 2020* i *Smyth 2021*).

Parametr	Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=43		CAPI monoterapia, N=20 [podgrupa nie-uwzględniona w raporcie]	CAPI+FULV, N=32	
	Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28		Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=20
Źródło danych	Smyth 2020			Smyth 2021	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=43		CAPI monoterapia, N=20 [podgrupa nie-uwzględniona w raporcie]	CAPI+FULV, N=32	
	Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28		Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=20
Skryning	64 ▪ Obecność mutacji <i>AKT1^{E17K}</i> n=63 ▪ Brak mutacji <i>AKT1^{E17K}</i> n=1			32 ▪ Obecność mutacji PTEN n=32	
Otrzymanie leczenia (FAS), Analiza bezpieczeństwa	44 (100%)		20 (100%)	32 (100%)	
	Nieleczeni FULV, N=16 (100%)	Leczeni FULV, N=28 (100%)		Nieleczeni FULV, N=12 (100%)	Leczeni FULV, N=20 (100%)
Analiza skuteczności	15 (93,8%)	28 (100%)	20 (100%)	12 (100%)	19 (95%) ^a
Zakończenie leczenia	15 (93,8%)	23 (82,1%)	19 (95%)	11 (91,7%)	17 (85%)
–PD	11 (68,8%)	14 (50,0%)	11 (55%)	10 (83,3%)	14 (70%)
–AEs	1 (6,3%)	4 (14,3%)	2 (10%)		1 (5%)
–Decyzja pacjenta	1 (6,3%)	1 (3,6%)	3 (15%)		
–Inne	2 (12,5%)	4 (14,3%)	3 (15%)	1 (8,3%)	2 (10%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	1 (6,3%)	5 (17,9%)	1 (5%)	1 (8,3%)	2 (10%)

a 1 pacjent wycofany, nie uwzględniony w analizie.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do opisywanych części badania *FTIH* włączano chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), których obserwowano pod kątem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV). Chorzy mogli być wcześniej leczeni fulwestrantem (*fulvestrant-pretreated*) lub nie (*fulvestrant-naive*) – autorzy badania zaplanowali w protokole i przedstawili wyniki w podziale na takie podgrupy.

We włączonych publikacjach przedstawiono wyniki oceny leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem w podgrupie chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi z progresją i chorobą mierzalną wg RECIST, którzy byli oporni na standardową terapię lub dla których standardowa terapia nie była dostępna (w publikacji *Smyth 2020* przedstawiono także wyniki oceny leczenia kapiwasertybem w monoterapii, które nie są uwzględnione w raporcie). W jednej z analizowanych kohort włączano chorych, którzy byli nosicielami mutacji *AKT1^{E17K}* (publikacja *Smyth 2020*)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

zidentyfikowanej poprzez lokalne testy rutynowo wykonywane w uczestniczących ośrodkach, albo poprzez centralną analizę opartą na osoczu przy użyciu testu OncoBEAM™ BEAMing. W lokalnym testowaniu wykorzystywano różne testy oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS), zgodnie z lokalną standardową praktyką, bez żadnego progu „dodatniości” wymaganego przez AstraZeneca w celu włączenia do badania. Natomiast w drugiej kohorcie włączono pacjentów z mutacją PTEN (publikacja *Smyth 2021*) – obecność mutacji oceniano za pomocą lokalnie wykonywanych testów NGS, uznanych za wiarygodne, również bez określonego progu „dodatniości” (z centralnym retrospektywnym potwierdzeniem niefunkcjonalnego statusu PTEN uzyskanym u wszystkich pacjentów, przy użyciu testu FoundationOne34). Zaznaczono, że PTEN wydawała się być dominującą mutacją nowotworu w tej badanej populacji. Autorzy podkreślają, że lokalne testowanie jest wiarygodne i umożliwia szybszą ocenę mutacji, unikając w ten sposób opóźnień w rekrutacji pacjentów wynikających z centralnego testowania, co jest istotne szczególnie w badaniach wczesnej fazy poszukujących sygnałów skuteczności nowych leków (*signal-seeking studies*), takich jak badanie *FTIH*.

Pozostałe kryteria włączenia uwzględniały wiek przynajmniej 18 lat i status sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1.

Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, wcześniejsze leczenie katalitycznymi inhibitorami AKT (dozwolona była wcześniejsza ekspozycja na wszystkie inne leki celowane na szlak PI3K/AKT/mTOR, w tym allosteryczne inhibitory AKT) i klinicznie istotne nieprawidłowości metabolizmu glukozy, zdefiniowane jako: rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2 (niezależnie od leczenia); wyjściowa wartość glikemii na czczo ≥ 7 mmol/l lub stężenie HbA1c $> 8\%$ (> 64 mmol/mol).

Wszyscy chorzy dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu.

Tabela 45. Kryteria selekcji do badania I fazy *FTIH* (*Smyth 2020* i *Smyth 2021*).

Parametr	Badanie <i>FTIH</i> [NCT01226316]	
	Podgrupa z mutacją AKT1 [część E]	Podgrupa z mutacją PTEN [część F]
Jednostka chorobowa	MBC oporny na standardową terapię	
Rodzaj mutacji	Mutacja AKT1^{E17K}, oceniona lokalnie lub centralnie	Mutacja PTEN, potwierdzona lokalnie (za kwalifikujące się zmiany w genie PTEN uznano szkodliwą mutację w genie PTEN lub utratę kopii genu PTEN)
Pozostałe kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat - Status ECOG 0 lub 1	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Badanie <i>FTIH</i> [NCT01226316]	
	Podgrupa z mutacją AKT1 [część E]	Podgrupa z mutacją PTEN [część F]
	▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu	
	▪ Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni	
Kluczowe kryteria wykluczenia	▪ aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego ▪ wcześniejsze leczenie katalitycznymi inhibitorami AKT (dozwolona była wcześniejsza ekspozycja na wszystkie inne leki celowane na szlak PI3K/AKT/mTOR, w tym allosteryczne inhibitory AKT) ▪ klinicznie istotne nieprawidłowości metabolizmu glukozy, zdefiniowane jako (≥ 1 z poniższych): – rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2 (niezależnie od leczenia) – wyjściowa wartość glikemii na czczo ≥ 7 mmol/l – stężenie HbA1c $> 8\%$ (> 64 mmol/mol).	

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *FTIH* włączono 43 pacjentów z mutacją AKT1 (15 nieleczonych wcześniej fulwestrantem i 28 leczonych wcześniej tym lekiem) oraz 31 chorych z mutacją PTEN (12 nieleczonych FULV i 19 leczonych). Całą włączoną populację stanowiły kobiety o medianie (lub średniej) wieku wynoszącej od 51 do 58 lat. Większość stanowiły osoby rasy białej (około 60% w podgrupie z mutacją AKT1 i ponad 80% w podgrupie z mutacją PTEN) o statusie sprawności według ECOG równym 1 (64-73% w podgrupie z mutacją AKT1 i 58% w podgrupie z mutacją PTEN, pozostali mieli ECOG = 0).

Większość chorych miała dodatni status receptora estrogenowego i progesteronowego (72-89%). Wszyscy chorzy z mutacją AKT1 mieli raka piersi HER2-ujemnego, natomiast w kohorcie z mutacją PTEN 3 spośród 31 włączonych pacjentów (ok. 10%) miało raka HER2-dodatniego, co stanowi poważne ograniczenie.

Prawie wszyscy włączeni pacjenci mieli przerzuty do narządów wewnętrznych – około 80% wśród chorych z mutacją AKT1 i 84% do 100% wśród pacjentów z mutacją PTEN.

W badaniu *FTIH* uczestniczyła populacja silnie przeleczona terapią przeciwnowotworową, mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła od 4-6 u chorych z mutacją AKT1 do 7 wśród pacjentów z mutacją PTEN – chemioterapią (mediana równa 2 u chorych z mutacją AKT1 oraz 2 i 4 u chorych z mutacją PTEN) oraz hormonoterapią (mediana 1 i 4 u chorych z mutacją AKT1 oraz 2 i 4 u chorych z mutacją PTEN).

Ogółem 91% pacjentów z mutacją AKT1 otrzymywało wcześniej chemioterapię, 35% inhibitory mTOR i 24% inhibitory CDK4/6 w przypadku choroby przerzutowej. Tylko 54% pacjentów wykazywało

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

wrażliwość na wcześniejszą terapię endokrynologiczną, zdefiniowaną jako co najmniej 24 miesiące terapii endokrynologicznej przed nawrotem w leczeniu adjuwantowym i/lub odpowiedź lub stabilizację przez co najmniej 6 miesięcy terapii endokrynologicznej w przypadku choroby zaawansowanej.

Wśród chorych z mutacją AKT1 występowały różnice w charakterystyce wyjściowej populacji między pacjentami nieleczonymi wcześniej fulwestranem a pacjentami leczonymi wcześniej fulwestranem – duży odsetek chorych nieleczonych wcześniej fulwestranem otrzymał chemioterapię pierwszego rzutu w przypadku przerzutów (odpowiednio 38% i 12%) i leczony był mniejszą liczbą całkowitych linii terapii hormonalnej (odpowiednio mediana 2 i 4). Aż 40% pacjentów nieleczonych wcześniej FULV otrzymało w przeszłości tylko 1 linię terapii hormonalnej, a 33% 2, podczas gdy wśród chorych leczonych wcześniej FULV aż 82% pacjentów leczonych było wcześniej przynajmniej 3 liniami hormonoterapii, a tylko 18% otrzymało 2 linie. wśród chorych leczonych wcześniej FULV wszyscy otrzymali inhibitor aromatazy (29% tylko ten rodzaj, a 71% inhibitor aromatazy i tamoksifen), natomiast w podgrupie nieleczonej wcześniej FULV 20% nie otrzymało wcześniej inhibitora aromatazy, a leczonych było tamoksyfemem, pozostali otrzymali sam inhibitor aromatazy (40%) lub również tamoksifen (27%). Wcześniejsza wrażliwość na terapię hormonalną raportowana była u 47% pacjentów nieleczonych wcześniej FULV i 57% leczonych tym lekiem w przeszłości. Różnice zaobserwowano również w odsetku chorych stosujących wcześniej inhibitor CDK4/6 (7% i 39% u chorych nieleczonych FULV i leczonych tym lekiem), inhibitor mTOR (odpowiednio 13% i 32%), inhibitor PI3K (odpowiednio 7% i 14%).

Podobnie w kohorcie pacjentów z mutacją PTEN mimo iż mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia przeciwnowotworowego była taka sama w (7) w podgrupach pacjentów nieleczonych wcześniej FULV i podgrupy, która otrzymała takie leczenie, pacjenci nieleczeni wcześniej fulwestranem otrzymali więcej wcześniejszych linii chemioterapii (mediana 4 w porównaniu z 2) i mniej linii terapii hormonalnej (mediana 2 w porównaniu z 4) w porównaniu z pacjentami leczonymi wcześniej fulwestranem. Nieco wyższe były też odsetki zajęcia narządów wewnętrznych (100% w porównaniu z 84%) i ujemny status receptora progesteronowego (17% w porównaniu z 5%) obserwowano u pacjentów nieleczonych wcześniej fulwestranem w porównaniu z pacjentami leczonymi FULV. Pacjenci w podgrupie leczonej wcześniej fulwestranem częściej byli już leczeni inhibitorami mTOR (48% w porównaniu z 25%), inhibitorami CDK4/6 (63% w porównaniu z 8%) i inhibitorami PI3K (11% w porównaniu z 0%) niż pacjenci nieleczeni wcześniej fulwestranem.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji chorych na MBC z mutacją AKT1 oraz z mutacją PTEN, w podziale na podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej fulwestrantem oraz leczonych tym lekiem, którzy zostali włączeni do badania *FTIH*.

Tabela 46. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania I fazy *FTIH* (*Smyth 2020* i *Smyth 2021*).

Parametr		Podgrupa z mutacją AKT1		Podgrupa z mutacją PTEN	
		CAPI+FULV, N=43		CAPI+FULV, N=31	
		Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=19
Źródło danych		Smyth 2020		Smyth 2021	
Wiek, mediana*/średnia^ (zakres) [lata]		58* (42-76)	56* (39-76)	51^ (31-68)	55^ (42-70)
Liczba kobiet, n (%)		15 (100%)	28 (100%)	12 (100%)	19 (100%)
Rasa, n (%)	Biała	9 (60%)	18 (64%)	10 (83%)	16 (84%)
	Azjatycka	6 (40%)	5 (18%)	0	1 (5%)
	Czarna	0	1 (4%)	1 (8%)	1 (5%)
	Inna/ brakujące dane	0	4 (14%)	1 (8%)	1 (5%)
Status ECOG, n (%)	0	4 (27%)	10 (36%)	5 (42%)	8 (42%)
	1	11 (73%)	18 (64%)	7 (58%)	11 (58%)
Status receptora hormonalnego, n (%)‡	ER+, PR+	11 (73%)	23 (82%)	10 (83%)	17 (89%)†
	ER+, PR-	4 (27%)	5 (18%)	2 (17%)	1 (5%)†
	HER2-	15 (100%)	28 (100%)	11 (92%)	17 (89%)
	HER2+	0	0	1 (8%)	2 (11%)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)		12 (80%)	23 (82%)	12 (100)	16 (84%)
Liczba wcześniejszych schematów terapii przeciwnowotworowej, mediana (zakres)	Ogółem	4 (1–7)	6 (2–12)	7 (1–11)	7 (3–13)
	Chemioterapia	2 (0–5)	2 (0–6)	4 (0–10)	2 (1–8)
	Terapia hormonalna	1 (0–4)	4 (2–6)	2 (0–4)	4 (1–6)
Liczba wcześniejszych terapii hormonalnych, n (%)	1	6 (40%)	0		
	2	5 (33%)	5 (18%)		
	≥3	2 (13%)	23 (82%)		
Wcześniejsza terapia hormonalna, n (%)	Inhibitor aromatazy	6 (40%)	8 (29%)		
	Tamoksyfen	3 (20%)	0		
	AI i tamoksyfen	4 (27%)	20 (71%)		
Wcześniejsza wrażliwość na terapię hormonalną, n (%)		7 (47%)	16 (57%)		
Wcześniejsza chemioterapia choroby przerzutowej, n (%)		12 (80%)	26 (93%)		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Podgrupa z mutacją AKT1		Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=43		CAPI+FULV, N=31	
	Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=19
Chemioterapia jako pierwsza linia terapii przerzutowej, n (%)	6 (40%)	2 (7%)		
Wcześniejsze stos. inhibitora CDK4/6, n (%)	1 (7%)	11 (39%)	1 (8%)	12 (63%)
Wcześniejsze stos. inhibitora mTOR, n (%)	2 (13%)	9 (32%)	3 (25%)	9 (47%)
Wcześniejsze stos. inhibitora PI3K, n (%)	1 (7%)	4 (14%)	0	2 (11%)

‡ Obejmuje biopsję guza pierwotnego i zmiany przerzutowej;

† U jednego pacjenta brakowało wyniku oceny statusu receptora progesteronowego;

AI – inhibitor aromatazy.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Badanie *FTIH* to kilkietapowe badanie I fazy, w którym na początkowych etapach podjęto próbę określenia dawki i schematu stosowania kapiwasertybu. W niniejszym raporcie włączono tylko wyniki dotyczące części oceniających terapię skojarzoną kapiwasertybem z fulwestrantem (CAPI+FULV) stosowaną już w ustalonym schemacie, u chorych na przerzutowego raka piersi z obecnymi mutacjami AKT1 lub PTEN. W trakcie badania kapiwasertyb podawano doustnie zgodnie z aktualną rekomendacją – w dawce 400 mg, 2 razy dziennie [dawka dobową 800 mg], przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy. Fulwestrant również podawano zgodnie z zaleceniami. Jeden cykl terapii miał 21 dni.

Tabela 47. Ekspozycja na leczenie, modyfikacje dawkowania i przedwczesne zakończenie leczenia CAPI; badania *Smyth 2020* i *Smyth 2021*.

Oceniany parametr	Badanie <i>FTIH</i> [NCT01226316]	
	Podgrupa z mutacją AKT1 [część E]	Podgrupa z mutacją PTEN [część F]
Terapia skojarzona CAPI +FULV	Kapiwasertyb (CAPI) w rekomendowanej dawce 400 mg, podawany doustnie, 2 razy dziennie (BID) [dawka dobową 800 mg], przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy, powtarzane co tydzień. Fulwestrant (FULV) podawany w zalecanej dawce. Cykl leczenia – 3 tygodnie.	
Monoterapia CAPI [tylko w <i>Smyth 2020</i>]; nie uwzględniona w niniejszym raporcie	Kapiwasertyb (CAPI) w rekomendowanej dawce 480 mg, w monoterapii, podawany doustnie, 2 razy dziennie (BID), przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy, powtarzane co tydzień. Cykl leczenia – 3 tygodnie.	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Szczegółowe dane dotyczące ekspozycji na leczenie CAPI+FULV dostępne były tylko dla kohorty pacjentów z mutacją AKT1, dla pacjentów z mutacją PTEN dostępna była tylko informacja na temat całkowitego czasu leczenia CAPI. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia CAPI była podobna u chorych z mutacją AKT1 i PTEN, a także pomiędzy podgrupami pacjentów nieleczonych wcześniej fulwestranem i otrzymujących ten lek. Ogółem mediana leczenia wyniosła 123 dni (zakres: 4-838) w całej populacji chorych z mutacją AKT1 i 103 dni (zakres: 22-740) u pacjentów z mutacją PTEN. Mediana aktualnego czasu trwania leczenia CAPI u chorych z mutacją AKT1 była mniejsza i wynosiła 72 dni (zakres: 4-476). Rzeczywisty czas leczenia nie uwzględnia przerw w dawkowaniu i planowanych okresów „bez dawki” w przypadku dawkowania przerywanego (schemat „4 dni przyjmowania, 3 dni przerwy”). Średnia intensywność dawki CAPI wyniosła 94%.

Tabela 48. Ekspozycja na leczenie, modyfikacje dawkowania i przedwczesne zakończenie leczenia CAPI; badanie I fazy FTIH (Smyth 2020 i Smyth 2021).

Oceniany parametr	Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN		
	CAPI+FULV, N=44			CAPI+FULV, N=31		
	Nieleczeni FULV, N=16	Leczeni FULV, N=28	Ogółem, N=44	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=19	Ogółem, N=31
Średnia intensywność dawki CAPI (SD) [%]	92% (11)	96% (23)	94% (20)	bd.	bd.	bd.
Dawka do- bowa CAPI	Średnia [mg]	762	783	775	bd.	bd.
	Mediana (zakres) [mg]	791 (619-800)	800 (659-800)	799 (619-800)	bd.	bd.
Mediana całkowitego czasu trwania leczenia CAPI (zakres) [dni]	116 (15-709)	123 (4-838)	123 (4-838)	102,5 (24-410)	103 (22-740)	103 (22-740)
Mediana aktualnego czasu trwania leczenia CAPI (zakres) [dni]	67 (4-401)	72 (4-476)	72 (4-476)	bd.	bd.	bd.

Względna intensywność dawki to rzeczywista intensywność dawki podana w stosunku do zamierzonej intensywności dawki aż do progresji lub rzeczywistego ostatniego dnia dawkowania;

Średnia dawka dobową = całkowita dawka/rzeczywisty czas trwania leczenia;

Całkowity czas trwania leczenia = data ostatniej dawki, w której podano dawkę >0 mg – data pierwszej dawki + 1;

Rzeczywisty czas trwania leczenia = całkowity czas trwania leczenia, z wyłączeniem przerw w dawkowaniu i planowanych okresów „bez dawki” w przypadku dawkowania przerywanego (schemat „4 dni przyjmowania, 3 dni przerwy”).

6.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestranem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu I fazy FTIH.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Ocena odpowiedzi wykonywana za pomocą CT lub MRI co dwa cykle przez 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby, zgonu lub wycofania z badania. Punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: odpowiedź obiektywna (ORR), zdefiniowana jako potwierdzona częściowa odpowiedź (PR) lub całkowita odpowiedź (CR); czas trwania odpowiedzi (DoR), zdefiniowany jako czas od potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu; PFS, zdefiniowany jako czas od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby lub zgonu; i wskaźnik korzyści klinicznej po 24 tygodniach (CBR24), zdefiniowany jako odpowiedź na chorobę (PR lub CR) lub choroba stabilna przez ≥ 24 tygodnie. Odpowiedzi były oceniane przez badacza zgodnie z RECIST v1.1 i wymagały potwierdzenia. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed pierwszą oceną odpowiedzi, byli uznawani za niemożliwych do oceny pod kątem najlepszej ogólnej odpowiedzi i nieodpowiadających na podstawie analizy ITT. DoR i PFS oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Pacjenci bez zdarzenia progresji w dniu analizy zostali oceniani w momencie ostatniej znanej oceny.

Wyniki oceny skuteczności terapii kapiwasertybem skojarzonej z fulwestrantem u chorych na przerzutowego raka piersi z mutacją AKT1 lub PTEN przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Ocena skuteczności terapii CAPI+FULV; badanie I fazy FTIH (Smyth 2020 i Smyth 2021).

Oceniany parametr		Podgrupa z mutacją AKT1+		Podgrupa z mutacją PTEN		
		CAPI+FULV, N=43		CAPI+FULV, N=31		
		Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N= 19	Ogółem, N=31
Źródło danych		Smyth 2020		Smyth 2021		
Odpowiedź obiektywna	ORR, % (95% CI)	20% (4; 48)	36% (91; 56)	8% (0; 39)	21% (6; 46)	16% (6; 34)
	CR, n (%)	0	0			
	PR, n (%)	3 (20%)	10 (36%)			
	DoR ≥6 mies., n (%)	3 (20%)	8 (29%)			
	StD 24 tyg., n (%)	4 (27%)	4 (14%)	1 (8%)	4 (21%)	5 (16%)
DoR, mediana (95% CI) [dni]		bd.	bd.	169 (NO; NO), n=1	210 (43; 670), n=4	
CBR24, % (95% CI)		47% (21; 73)^	50% (31; 69)^	17% (2; 48)	42% (20; 67)	32% (17; 51)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]		5,6 (2; 14)	5,0 (2; 14)	2,6 (1; 4)	4,1 (2; 7)	2,7 (2; 4)

[^] w 24 tygodniu;

[†] Przeprowadzono również analizy *post-hoc* w podgrupach wrażliwych na leczenie hormonalne i na podstawie wcześniejszego leczenia oraz u pacjentów leczonych ≤ 2 lub ≥ 3 wcześniejszymi liniami chemioterapii MBC – jednak wyniki takie dotyczyły całej włączonej populacji (uwzględniającej terapię skojarzoną oraz monoterapię CAPI), więc nie zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Ogółem w podgrupie pacjentów z mutacją AKT1 częstość odpowiedzi obiektywnej była wyższa niż u chorych z mutacją PTEN, ponadto w obu tych populacjach odsetek pacjentów z ORR był wyraźnie większy u chorych leczonych wcześniej fulwestrantem w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących tego leku w przeszłości. U chorych w mutacją AKT1 częstość ORR wyniosła 36% (95% CI: 19; 56) u pacjentów leczonych wcześniej FULV w porównaniu do 20% (95% CI: 4; 48) u chorych nie otrzymujących FULV w przeszłości (nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, wszystkie obserwowane przypadki to odpowiedź częściowa). W obrębie podgrupy z mutacją PTEN częstość ORR wyniosła 21% (95% CI: 6; 46) i 8% (95% CI: 0; 39), odpowiednio u chorych leczonych i nieleczonych fulwestrantem. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 169 dni u chorych nieleczonych FULV (n=1) i 210 dni u pacjentów leczonych w przeszłości FULV (n=4).

Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo liczbowych różnic w ORR u chorych z mutacją AKT1, częstość CBR24 była podobna u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych FULV, odpowiednio 50% (95% CI: 31; 69) i 47% (95% CI: 21; 73). Natomiast u chorych z mutacją PTEN częstość CBR24 była mniejsza – wśród tych pacjentów dalej obserwowano lepszy wynik u pacjentów leczonych wcześniej FULV niż nieleczonych, odpowiednio 42% (95% CI: 20; 67) i 17% (95% CI: 2; 48). Podobną zależność obserwowano również w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby, które było liczbowo dłuższe u chorych w mutacją AKT1, niż pacjentów z mutacją PTEN. Mediana PFS w populacji chorych z mutacją AKT1 była liczbowo podobna u pacjentów leczonych i nieleczonych FULV, odpowiednio 5,0 miesięcy (95% CI: 2; 14) i 5,6 miesięcy (95% CI: 2; 14). Natomiast w obrębie podgrupy z mutacją PTEN obserwowano liczbowo lepsze wyniki u chorych wcześniej leczonych FULV niż nieleczonych, odpowiednio mediany PFS wyniosły 4,1 miesięcy (95% CI: 2; 7) i 2,6 miesięcy (95% CI: 1; 4).

W obrębie populacji z mutacją PTEN skuteczność terapii CAPI+FULV wydawała się lepsza u pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu fulwestrantem niż u pacjentek, które nie przyjmowały fulwestrantu, istniały jednak znaczące różnice fenotypowe i genomiczne między tymi podgrupami: w momencie włączenia do badania więcej pacjentów nieleczonych wcześniej fulwestrantem miało przerzuty do narządów wewnętrznych (niekorzystny czynnik rokowniczy), otrzymywały wcześniej mniej leków hormonalnych i więcej chemioterapii.

W badaniu *FTIH* wykazano kliniczną skuteczność kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem u wysoce przeleczonych chorych na przerzutowego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, z mutacjami AKT1 lub PTEN, których obecność stanowi o gorszym rokowaniu pacjentów.

6.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu I fazy *FTIH*. Bezpieczeństwo terapii oceniano przez cały okres badania i do 28 dnia po zakończeniu leczenia w ramach badania. Wyniki tej analizy zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii CAPI+FULV; badanie I fazy *FTIH* (Smyth 2020 i Smyth 2021).

AEs	Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN		
	CAPI+FULV, N=44			CAPI+FULV, N=31		
	Nieleczeni FULV, N=16	Leczeni FULV, N=28	Ogółem, N=44	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=9	Ogółem, N=31
Źródło danych	Smyth 2020			Smyth 2021		
AEs związane z leczeniem CAPI			38 (86%)	11 (91,7%)	18 (94,7%)	29 (93,5%)
AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia				6 (50,0%)	11 (57,9%)	17 (54,8%)
AEs prowadzące do zgonu	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych z czasowym wstrzymaniem i/lub modyfikacją dawki, n (%)	11 (69%)	11 (39%)	22 (50%)			
Czasowe wstrzymanie dawkowania CAPI z powodu AEs, n (%)	9 (56%)	10 (36%)	19 (43%)			
AEs prowadzące do zakończenia CAPI	1 (6%)	4 (14%)	5 (11%)	0	1 (5,3%) ¹	1 (3,2%)
AEs prowadzące do redukcji dawki CAPI	2 (13%)	2 (7%)	4 (9%)	0	1 (5,3%) ²	1 (3,2%)
SAEs				6 (50,0%)	5 (26,3%)	11 (35,5%)
SAEs związane z leczeniem				1 (8,3%)	2 (10,5%)	3 (9,7%)

1 nadwrażliwość na lek;

2 biegunka.

W kohorcie pacjentów z mutacją AKT1 u 43% pacjentów konieczne było czasowe wstrzymanie dawkowania CAPI, u 9% redukcja dawki, a u 11% pacjentów (n=5) konieczne było zakończenie leczenia z powodu AEs, 3 z nich uznano za związane z leczeniem (eozynofilowe zapalenie płuc, zmęczenie i wysypka).

U chorych z mutacją PTEN SAEs stwierdzono u 36% pacjentów, u 10% chorych SAEs uznano za związane ze stosowanym leczeniem kapiwasertybem (złe samopoczucie [*malaise*], nudności, wymioty).

W żadnej z kohort nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ani zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 51. AEs odnotowane u >10% pacjentów leczonych CAPI+FULV; badanie I fazy FTIH (Smyth 2020 i Smyth 2021).

AEs	Podgrupa z mutacją AKT1				Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=44				CAPI+FULV, N=31	
	Ogółem	≥3 stopnia	Związane z le- czeniem	≥3 stopnia związane z le- czeniem	Ogółem	≥3 stopnia
Źródło danych	Smyth 2020				Smyth 2021	
Jakiegokolwiek AEs	43 (97,7%)		38 (86%)	9 (21%)	31 (100%)	17 (55%)
Biegunka	28 (64%)	2 (5%)	26 (59%)	2 (5%)	21 (68%)	2 (6%)
Nudności	23 (52%)	2 (5%)	13 (30%)	1 (2%)	14 (45%)	1 (3%)
Wymioty	11 (25%)	1 (2%)	7 (16%)	0	9 (29%)	1 (3%)
Hiperglikemia	9 (21%)	3 (7%)	8 (18%)	2 (5%)	5 (16%)	1 (3%)
Zmęczenie	10 (23%)	1 (2%)	8 (18%)	1 (2%)	7 (23%)	0
Zmniejszenie apetytu	14 (32%)	1 (2%)	7 (16%)	1 (2%)	4 (13%)	0
Wysypka plamisto-grudkowa	10 (23%)	5 (11%)	9 (21%)	4 (9%)	5 (16%)	3 (10%)
Ból pleców	9 (21%)	2 (5%)				
Ból brzucha	7 (16%)	0	2 (5%)	0	5 (16%)	1 (3%)
Zapalenie jamy ustnej	9 (21%)	0	6 (14%)	0		
Zwiększona aktywność AST	8 (18%)	2 (5%)				
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	5 (11%)	0	2 (5%)	0	7 (23%)	0
Niedokrwistość	7 (16%)	1 (2%)				
Zwiększona aktywność ALT	6 (14%)	3 (7%)				
Świąd	6 (14%)	0	3 (7%)	0	4 (13%)	0
Gorączka	6 (14%)	0				
Astenia	7 (16%)	0				
Kaszel	5 (11%)	0				
Ból głowy	4 (9%)	1 (2%)			9 (29%)	2 (6%)
Suchość skóry	4 (9%)	0	3 (7%)	0		
Ból stawów	6 (14%)	0				
Przekrwienie błony śluzowej nosa (<i>nasal congestion</i>)	4 (9%)	0				
Zwiększona aktywność ALP	5 (11%)	0				
Suchość w ustach	1 (2%)	0	0	0		
Zaparcia	3 (7%)	0			5 (16%)	0
Zmniejszona liczba neutrofili	5 (11%)	1 (2%)				
Zmniejszona masa ciała	5 (11%)	0				

AEs	Podgrupa z mutacją AKT1				Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=44				CAPI+FULV, N=31	
	Ogółem	≥3 stopnia	Związane z leczeniem	≥3 stopnia związane z leczeniem	Ogółem	≥3 stopnia
Nadciśnienie tętnicze	3 (7%)	1 (2%)				
Ból mięśni	1 (2%)	0				
Wzdęcia (<i>flatulence</i>)					4 (13%)	0

W trakcie terapii CAPI+FULV AEs wystąpiły u wszystkich chorych z mutacją PTEN i 97,7% pacjentów z mutacją AKT1. Najczęstszymi AEs były: biegunka (64% u chorych z mutacją AKT1 i 68% u chorych z mutacją PTEN), nudności (52% i 45%), wymioty (25% i 29%), hiperglikemia (21% i 16%), zmęczenie (23% dla obu), zmniejszenie apetytu (32% i 13%), wysypka plamisto-grudkowa (23% i 16%). Spośród raportowanych AEs 55% u chorych z mutacją PTEN miało nasilenie 3 lub więcej. Najczęstszymi AEs o nasileniu 3 lub więcej były: wysypka plamisto-grudkowa (11% i 10%), biegunka (5% i 6%), nudności (5% i 3%).

W publikacji *Smyth 2020* podano również dane na temat częstości AEs u chorych z mutacją AKT1 uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem CAPI+FULV, które stwierdzono u 86% chorych. Najczęstszymi AEs związanymi z leczeniem były: biegunka (59%), nudności (30%), wysypka grudkowo-plamkowa (21%), zmęczenie (18%) i hiperglikemia (18%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane ze stosowanym leczeniem obserwowano u 21% pacjentów, najczęstszym AE była wysypka grudkowo-plamkowa (9%). U chorych z mutacją PTEN 12 AEs ≥3 stopnia u 10 pacjentów uznano za związane z kapiwasertybem, spośród których biegunka i wysypka plamisto-grudkowa raportowano u 2 pacjentów.

Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku skojarzenia kapiwasertybu z fulwestrantem. Terapia skojarzona kapiwasertybem miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, a wszystkie obserwowane AEs były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa kapiwasertybu.

7 Kapiwasertyb + fulwestrant vs alpelisyb + fulwestrant – porównanie pośrednie

7.1 Zakres analiz porównania pośredniego

Ponieważ nie odnaleziono badań, które bezpośrednio porównywałyby kapiwasertyb oraz alpelisyb (obie w skojarzeniu z fulwestrantem, oznaczane odpowiednio CAPI+FULV oraz ALPE+FULV) w docelowej populacji pacjentów, zaplanowano porównanie pośrednie tych dwóch terapii przez wspólny komparator, którym była monoterapia fulwestrantem, będąca komparatorem w badaniach z randomizacją dotyczących kapiwasertybu (*CAPItello-291*, *FAKTION*). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, w ramach którego porównano schemat ALPE+FULV z samym fulwestrantem (badanie *SOLAR-1*), i dane z tego badania zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim po stronie ALPE+FULV.

Ogółem, porównanie pośrednie zaplanowano w ramach najważniejszych punktów końcowych raportowanych w analizowanych badaniach: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jakości życia oraz bezpieczeństwa. W pierwszej kolejności, starano się zestawić najbardziej aktualne wyniki analizowanych badań, w najbardziej odpowiadających sobie populacjach (różnice w populacjach raportowanych w uwzględnianych badaniach przedyskutowano w rozdziale poniżej, poświęconemu analizie heterogeniczności porównania pośredniego). W przypadku braku odpowiadających sobie danych, zestawiano wyniki najbardziej zbliżonych analiz. Ostatecznie, z uwagi na dostępność danych, zaplanowane analizy udało się zrealizować w nieco węższym zakresie – w tabeli poniżej podsumowano punkty końcowe, dla których udało się przeprowadzić porównanie pośrednie.

Tabela 52. Zestawienie punktów końcowych rozpatrywanych w kontekście możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Punkt końcowy	<i>CAPItello-291</i>	<i>FAKTION</i>	<i>SOLAR-1</i>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	- Wynik w populacji z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN) - Wynik w populacji z mutacją PIK3CA	Wynik w populacji z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN) (kohorta „<i>expanded</i>” obejmująca pacjentów z mutacjami zidentyfikowanymi przy pomocy metod NGS oraz PCR, dostępne są również dane dla kohorty z mutacjami zidentyfikowanymi jedynie metodą NGS)	Wynik w populacji z mutacją PIK3CA

Punkt końcowy	CAPitello-291	FAKTION	SOLAR-1
Przeżycie całkowite (OS)	Wynik w populacji ogólnej z mutacjami AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN)	Wynik w populacji ogólnej z mutacjami AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN) (kohorta „<i>expanded</i>” obejmująca pacjentów z mutacjami zidentyfikowanymi przy pomocy metod NGS oraz PCR)	Wynik w populacji z mutacją PIK3CA
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Wynik w populacji ogólnej z mutacjami AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN)	Brak oceny odpowiedzi	Wynik w populacji z mutacją PIK3CA
Jakość życia	Wynik w populacji ogólnej z mutacjami AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN)	Nie oceniano	Wynik w populacji z mutacją PIK3CA
Bezpieczeństwo	Wyniki w ogólnej populacji bezpieczeństwa (pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia)	Wyniki w ogólnej populacji bezpieczeństwa (pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia)	Wyniki w ogólnej populacji bezpieczeństwa (pacjenci poddani randomizacji, otrzymujący przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia)

Przeżycie wolne od progresji choroby raportowano w każdym z analizowanych badań (było głównym punktem końcowych odnalezionych prób). Z uwagi na wskazanie, w niniejszej analizie jako właściwy komparator uznano alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów ze zmutowanym genem PIK3CA, więc z badania SOLAR-1 analizowano skuteczność kliniczną w takiej podgrupie pacjentów. W badaniu FAKTION dysponowano jedynie danymi dla ogólnie pacjentów ze zmutowanymi genami ścieżki AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN), natomiast w badaniu CAPitello-291 – zarówno danymi u chorych ze zmutowanymi genami ścieżki AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN), jak i danymi w podgrupie chorych z konkretnie mutacją genu PIK3CA. W związku z tym, analizę PFS postanowiono przeprowadzić w dwóch wariantach: w pierwszym wykorzystano dane z badania CAPitello-291 dla podgrupy PIK3CA i zestawiono je bezpośrednio z odpowiadającymi im wynikami badania SOLAR-1, natomiast w drugim wariantcie przeprowadzono metaanalizę danych z badań CAPitello-291 oraz FAKTION w populacji ogólnie chorych z mutacją ścieżki sygnałowej AKT i zestawiono wynik pośrednio z badaniem SOLAR-1 (warto odnotować, że wyniki badania CAPitello-291 w podgrupie z mutacją PIK3CA były niemal identyczne z wynikiem w populacji ogólnie ze zmutowaną ścieżką AKT). W przypadku oceny OS oraz ORR po stronie kapiwasertybu dysponowano jedynie danymi dla ogólnie populacji ze zmutowaną ścieżką AKT, więc analizę tych punktów końcowych wykonano metaanalizując dane obu badań i zestawiając wynik metaanalizy z wynikami badania SOLAR-1. Obiektywną odpowiedź na leczenie oraz jakość życia po stronie kapiwasertybu raportowano jedynie w badaniu CAPitello-291 dla populacji ogólnie z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT, więc dane te zestawiono z wynikami badania SOLAR-1. W przypadku oceny jakości życia, analizowano wynik

oceny czasu do pogorszenia jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30 (pogorszenie wyniku GHS/QLQ o przynajmniej 10 punktów), który był bezpośrednio raportowany w obu analizowanych badaniach.

Z uwagi na charakter oceny bezpieczeństwa (spodziewany brak zależności toksyczności leczenia od obecności mutacji warunkujących jego skuteczność) oraz fakt, że ocena ta w analizowanych badaniach była wykonywana w populacji osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia, analizę bezpieczeństwa poszerzono i nie wymagano wyników w podgrupie pacjentów z mutacją ścieżki sygnałowej AKT. W ramach oceny porównano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia), ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do zgonu oraz zdarzeń prowadzących do zakończenia stosowanego leczenia. Analizowano również istotne poszczególne zdarzenia niepożądane (zarówno ogółem, jak i w stopniu nasilenia 3 lub 4): wybrano do analizy 5 najczęstszych zdarzeń raportowanych w badaniach, a także zdarzenia opisywane w badaniach, dokumentach ChPL oraz dokumentach EPAR jako zdarzenia o specjalnym znaczeniu dla danego schematu leczenia. Ogółem, w ocenie bezpieczeństwa w miarę możliwości metaanalizowano dane badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, i zestawiano je z wynikami badania *SOLAR-1*. Wykorzystano dane z publikacji prezentujących jak najnowsze punkty odcięcia danych, w miarę dostępności dla danego zdarzenia. W przypadku braku danych dla określonego AE w publikacjach pierwotnych, analizę uzupełniano na podstawie danych raportowanych w dokumentach EPAR (EPAR 2024, EPAR *Piqray* 2020).

7.2 Metodyka porównania pośredniego

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.

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli np. hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany

efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

W ramach prowadzonych obliczeń, dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego analizowano hazardy względne wystąpienia danego zdarzenia, natomiast w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa najpierw obliczano korzyść względną lub ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia, a następnie te parametry wykorzystano w porównaniu pośrednim metodą Buchera.

7.3 Ocena heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

7.3.1 Ocena różnic w metodyce analizowanych badań

Tabela 53. [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]

[illegible]

[illegible]

7.3.2 Ocena różnic w populacji uwzględnianych w analizowanych badaniach

7.3.2.1 Kryteria włączenia pacjentów do analizowanych badań

[REDACTED]

Tabela 54.

Tabela 54.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

[REDACTED]

[REDACTED]

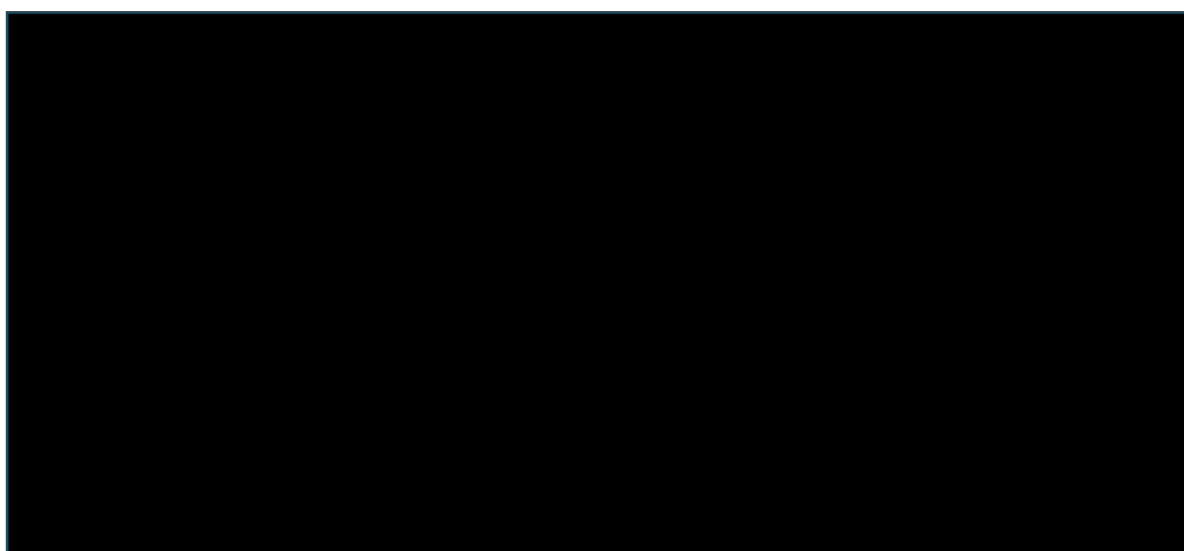
[REDACTED]

7.3.2.2 Charakterystyki wyjściowe pacjentów

[REDACTED]



Wykres 75.

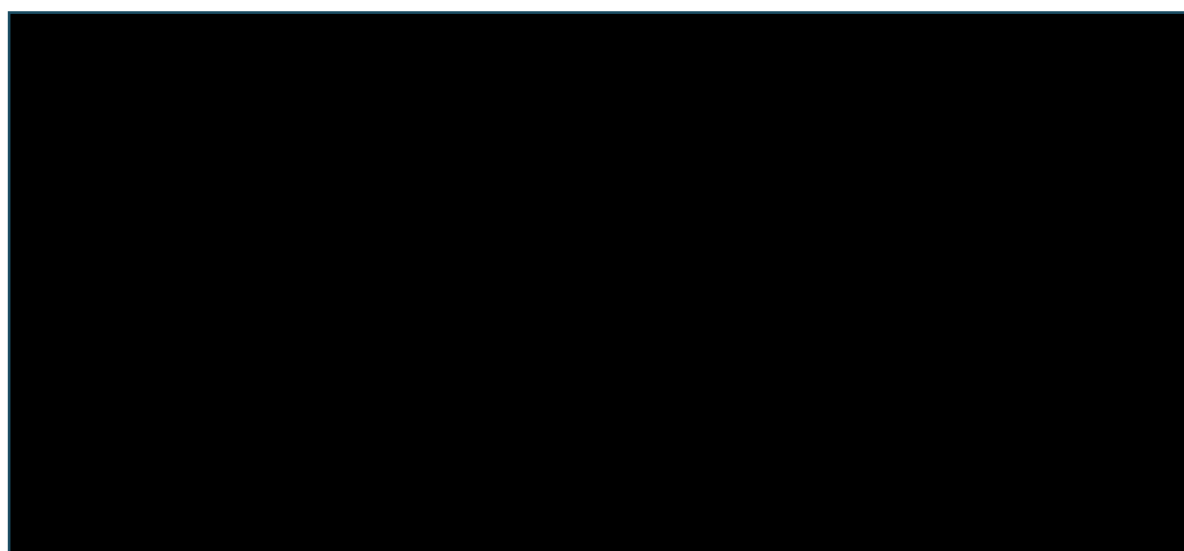


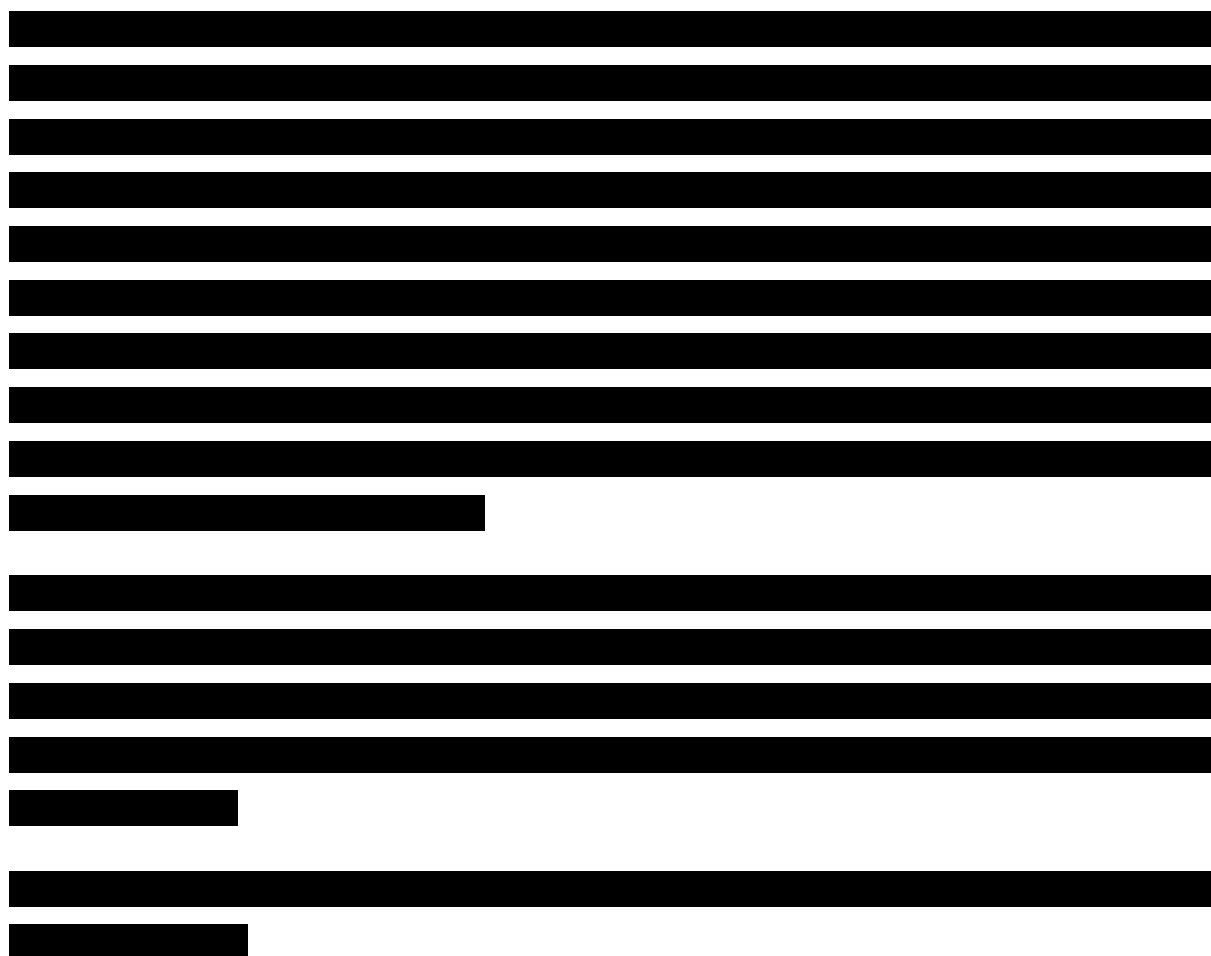
Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

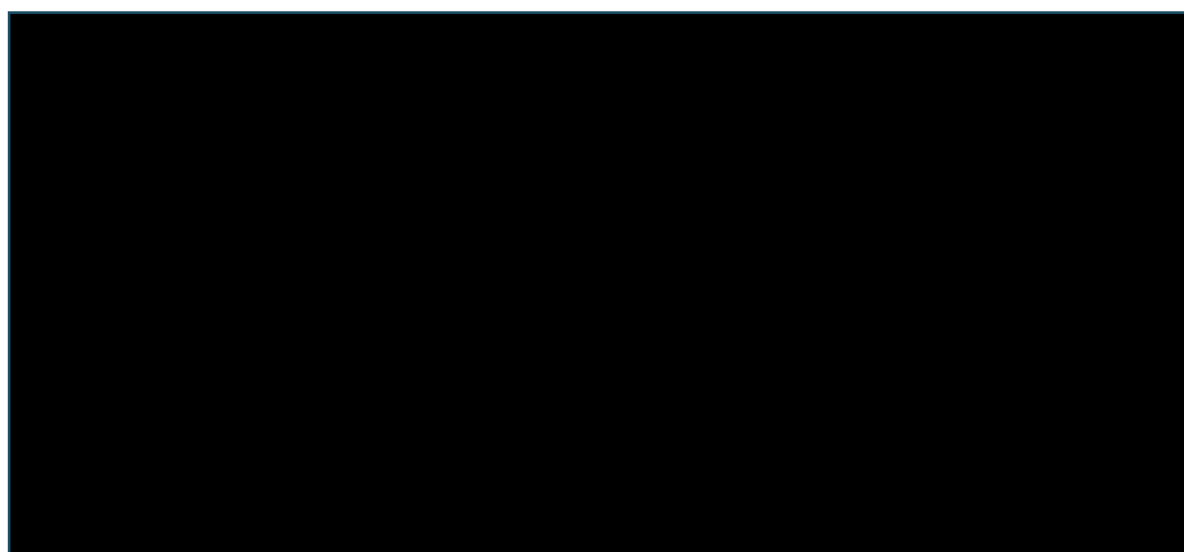


Wykres 76.





Wykres 77.



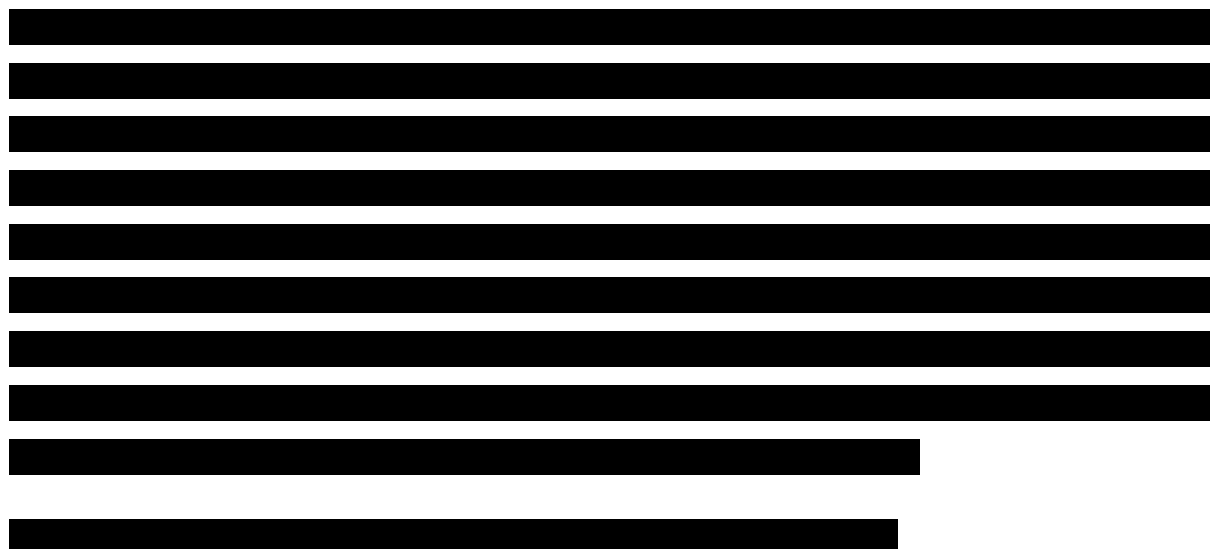
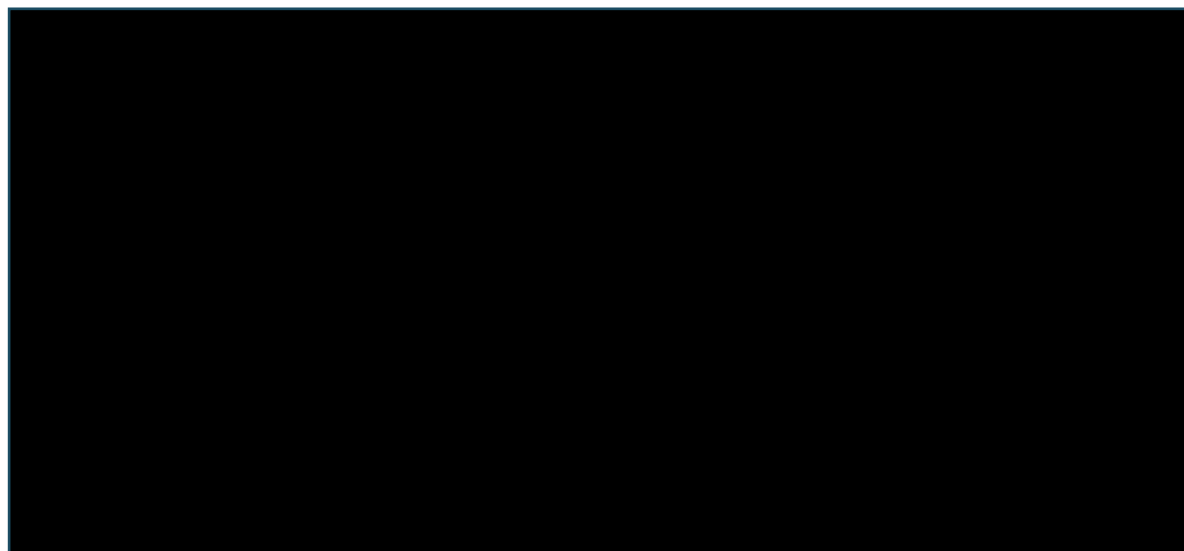
Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 78.



Wykres 79.

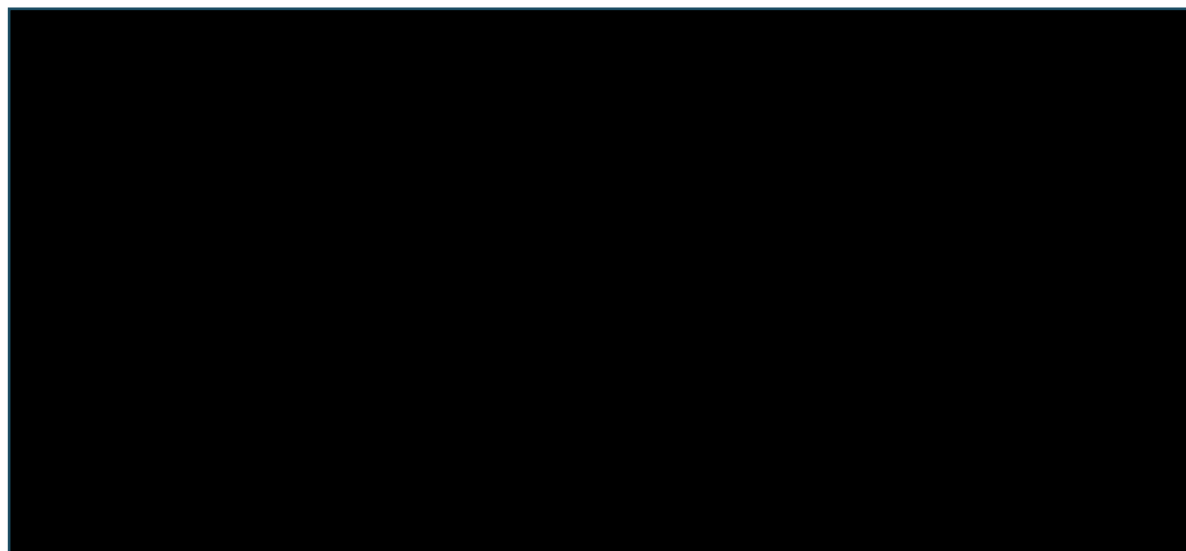


Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 80.

[Redacted text]



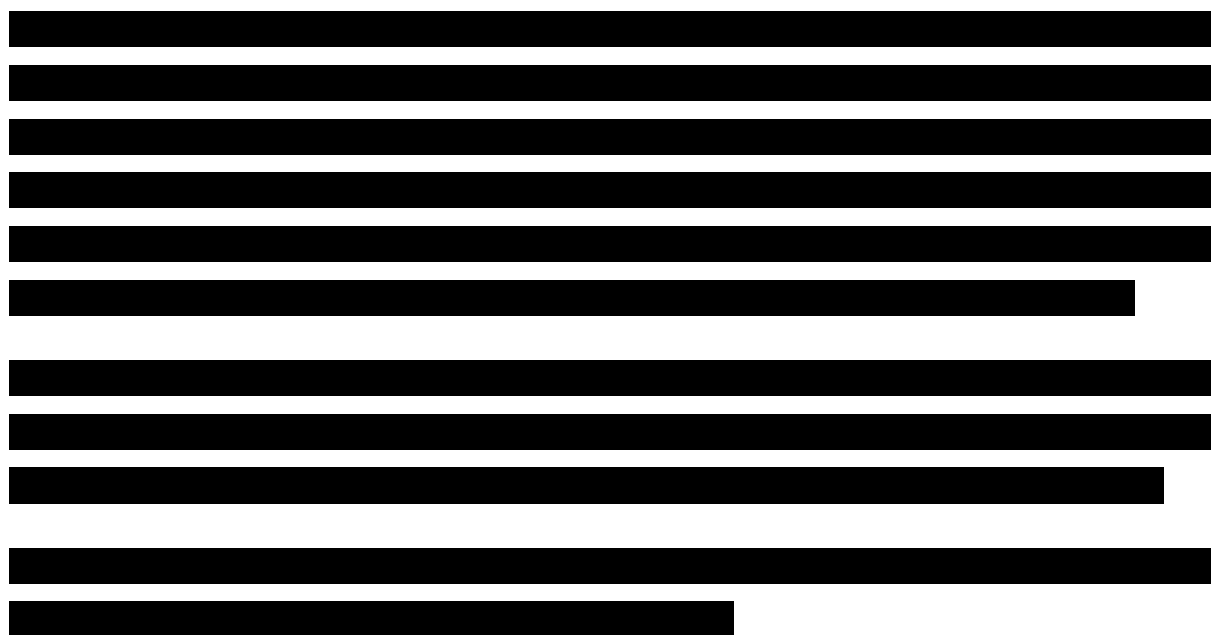
[Redacted text block]

[Redacted text block]

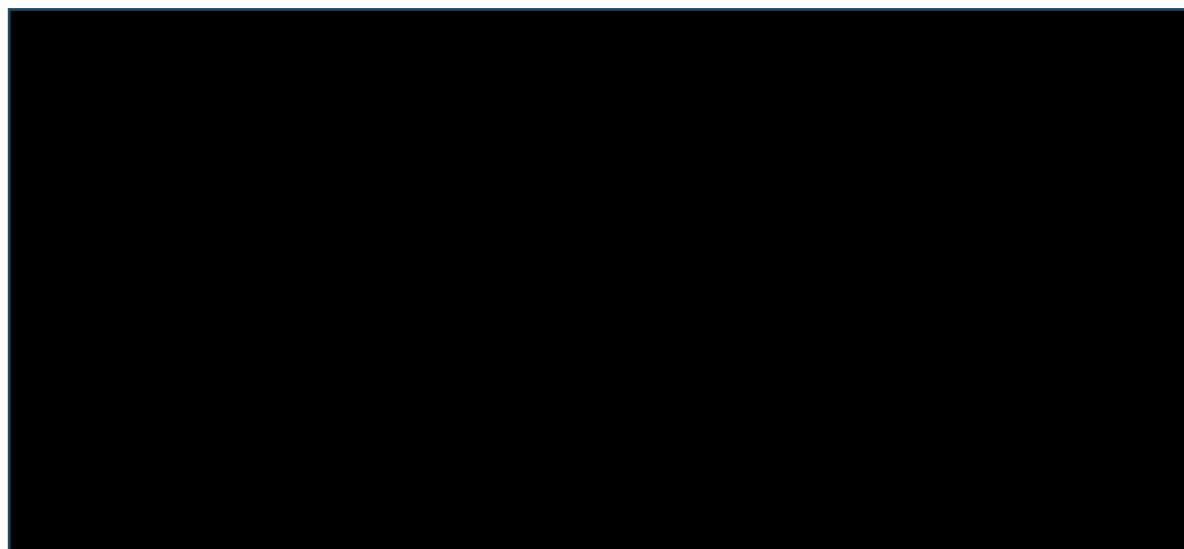
[Redacted text block]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii



Wykres 81.



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 82. [redacted]



7.3.3 Ocena interwencji stosowanych w analizowanych badaniach

[redacted]

Tabela 56. [redacted]

[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

		</			

Wykres 83. [Redacted]



[Redacted text block]

Tabela 58. [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]

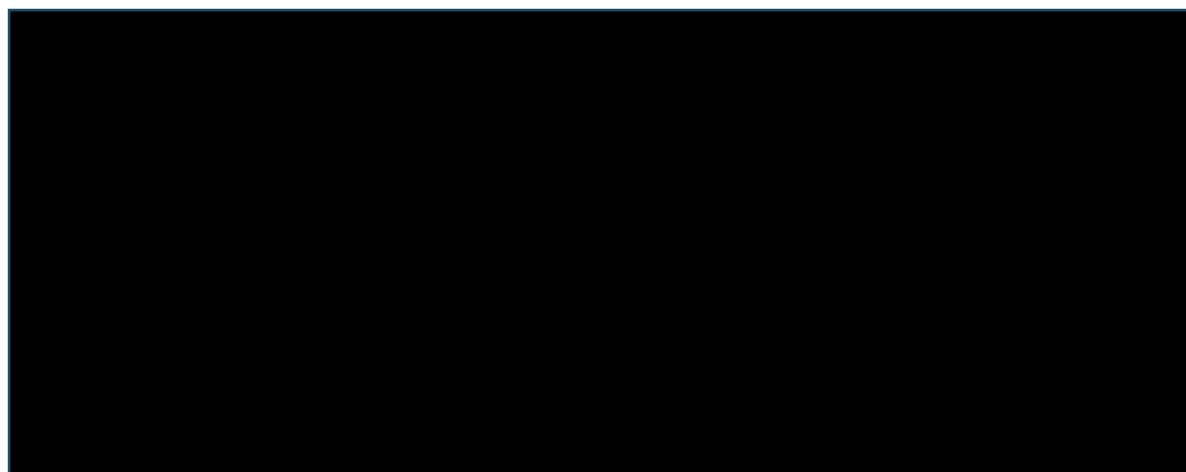
[Redacted text block]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wykres 84.



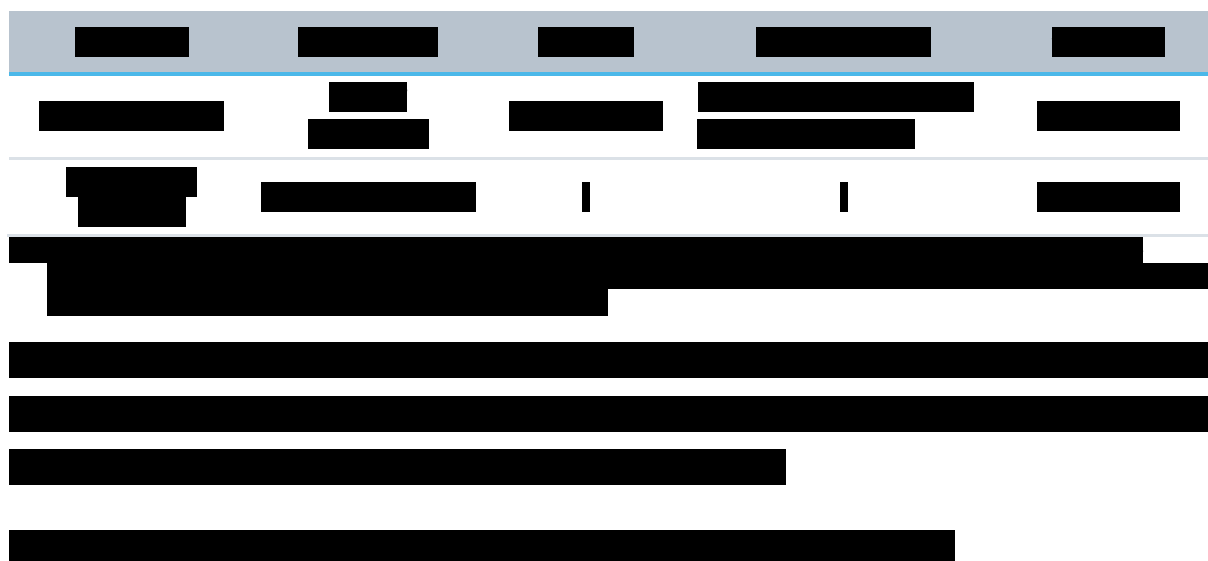
7.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 59.

	2019	2020	2021	2022	2023
Total	100%	100%	100%	100%	100%
	100%	100%	100%	100%	100%
	100%	100%	100%	100%	100%
	100%	100%	100%	100%	100%

Trugap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii



Wykres 85.



7.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)



Wykres 87.



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 88.



Wykres 89.



7.5.2 Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia

Wykres 90.



Wykres 91.



7.5.3 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

[Redacted text block]

Tabela 64.

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wykres 93. [Redacted]



7.5.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Tabela 65. [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]

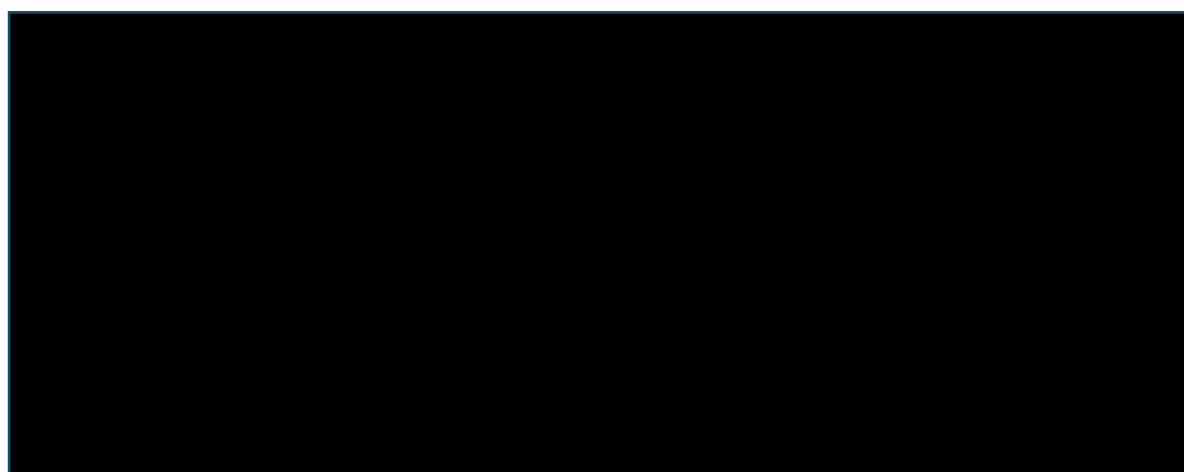
Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

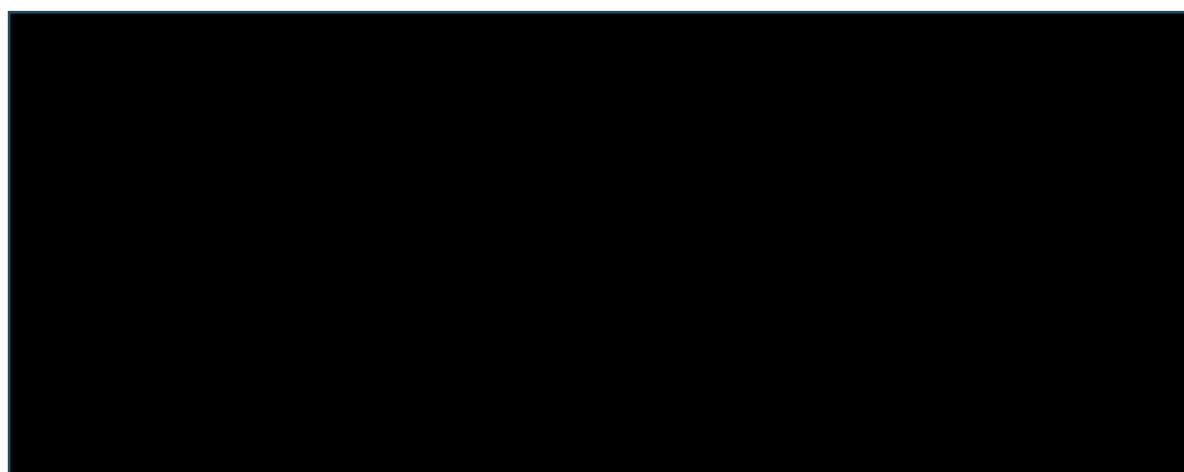
[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 94.



Wykres 95.



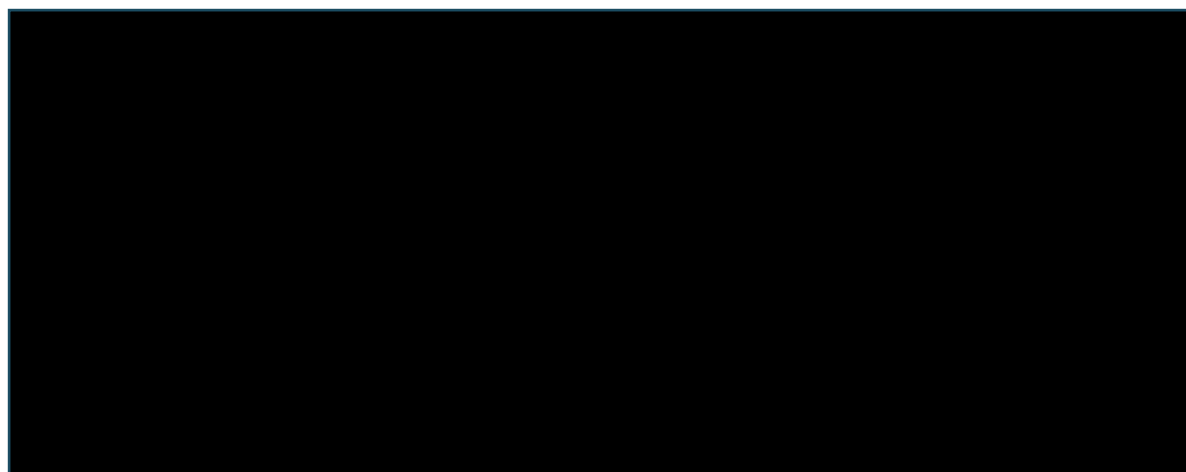
7.5.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

[REDACTED]

Tabela 66.

Country	Year	Population (millions)	Urban population (millions)	Urban population (%)	Population (millions)
Algeria	2000	24.0	10.0	41.7	24.0
Algeria	2001	24.2	10.2	42.2	24.2
Algeria	2002	24.4	10.4	42.6	24.4
Algeria	2003	24.6	10.6	43.1	24.6
Algeria	2004	24.8	10.8	43.6	24.8
Algeria	2005	25.0	11.0	44.0	25.0
Algeria	2006	25.2	11.2	44.5	25.2
Algeria	2007	25.4	11.4	44.9	25.4
Algeria	2008	25.6	11.6	45.3	25.6
Algeria	2009	25.8	11.8	45.7	25.8
Algeria	2010	26.0	12.0	46.2	26.0
Algeria	2011	26.2	12.2	46.6	26.2
Algeria	2012	26.4	12.4	47.0	26.4
Algeria	2013	26.6	12.6	47.4	26.6
Algeria	2014	26.8	12.8	47.8	26.8
Algeria	2015	27.0	13.0	48.2	27.0
Algeria	2016	27.2	13.2	48.6	27.2
Algeria	2017	27.4	13.4	49.0	27.4
Algeria	2018	27.6	13.6	49.4	27.6
Algeria	2019	27.8	13.8	49.8	27.8
Algeria	2020	28.0	14.0	50.0	28.0
Algeria	2021	28.2	14.2	50.4	28.2
Algeria	2022	28.4	14.4	50.8	28.4
Algeria	2023	28.6	14.6	51.2	28.6
Algeria	2024	28.8	14.8	51.6	28.8
Algeria	2025	29.0	15.0	52.0	29.0
Algeria	2026	29.2	15.2	52.4	29.2
Algeria	2027	29.4	15.4	52.8	29.4
Algeria	2028	29.6	15.6	53.2	29.6
Algeria	2029	29.8	15.8	53.6	29.8
Algeria	2030	30.0	16.0	54.0	30.0
Algeria	2031	30.2	16.2	54.4	30.2
Algeria	2032	30.4	16.4	54.8	30.4
Algeria	2033	30.6	16.6	55.2	30.6
Algeria	2034	30.8	16.8	55.6	30.8
Algeria	2035	31.0	17.0	56.0	31.0
Algeria	2036	31.2	17.2	56.4	31.2
Algeria	2037	31.4	17.4	56.8	31.4
Algeria	2038	31.6	17.6	57.2	31.6
Algeria	2039	31.8	17.8	57.6	31.8
Algeria	2040	32.0	18.0	58.0	32.0
Algeria	2041	32.2	18.2	58.4	32.2
Algeria	2042	32.4	18.4	58.8	32.4
Algeria	2043	32.6	18.6	59.2	32.6
Algeria	2044	32.8	18.8	59.6	32.8
Algeria	2045	33.0	19.0	60.0	33.0
Algeria	2046	33.2	19.2	60.4	33.2
Algeria	2047	33.4	19.4	60.8	33.4
Algeria	2048	33.6	19.6	61.2	33.6
Algeria	2049	33.8	19.8	61.6	33.8
Algeria	2050	34.0	20.0	62.0	34.0
Algeria	2051	34.2	20.2	62.4	34.2
Algeria	2052	34.4	20.4	62.8	34.4
Algeria	2053	34.6	20.6	63.2	34.6
Algeria	2054	34.8	20.8	63.6	34.8
Algeria	2055	35.0	21.0	64.0	35.0
Algeria	2056	35.2	21.2	64.4	35.2
Algeria	2057	35.4	21.4	64.8	35.4
Algeria	2058	35.6	21.6	65.2	35.6
Algeria	2059	35.8	21.8	65.6	35.8
Algeria	2060	36.0	22.0	66.0	36.0</

Wykres 96.



Wykres 97. [redacted]



7.5.6 AEs najczęściej obserwowane w analizowanych badaniach bez względu na stopień nasilenia

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 67. [redacted]

[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Truqap® (kapiwasertyb)

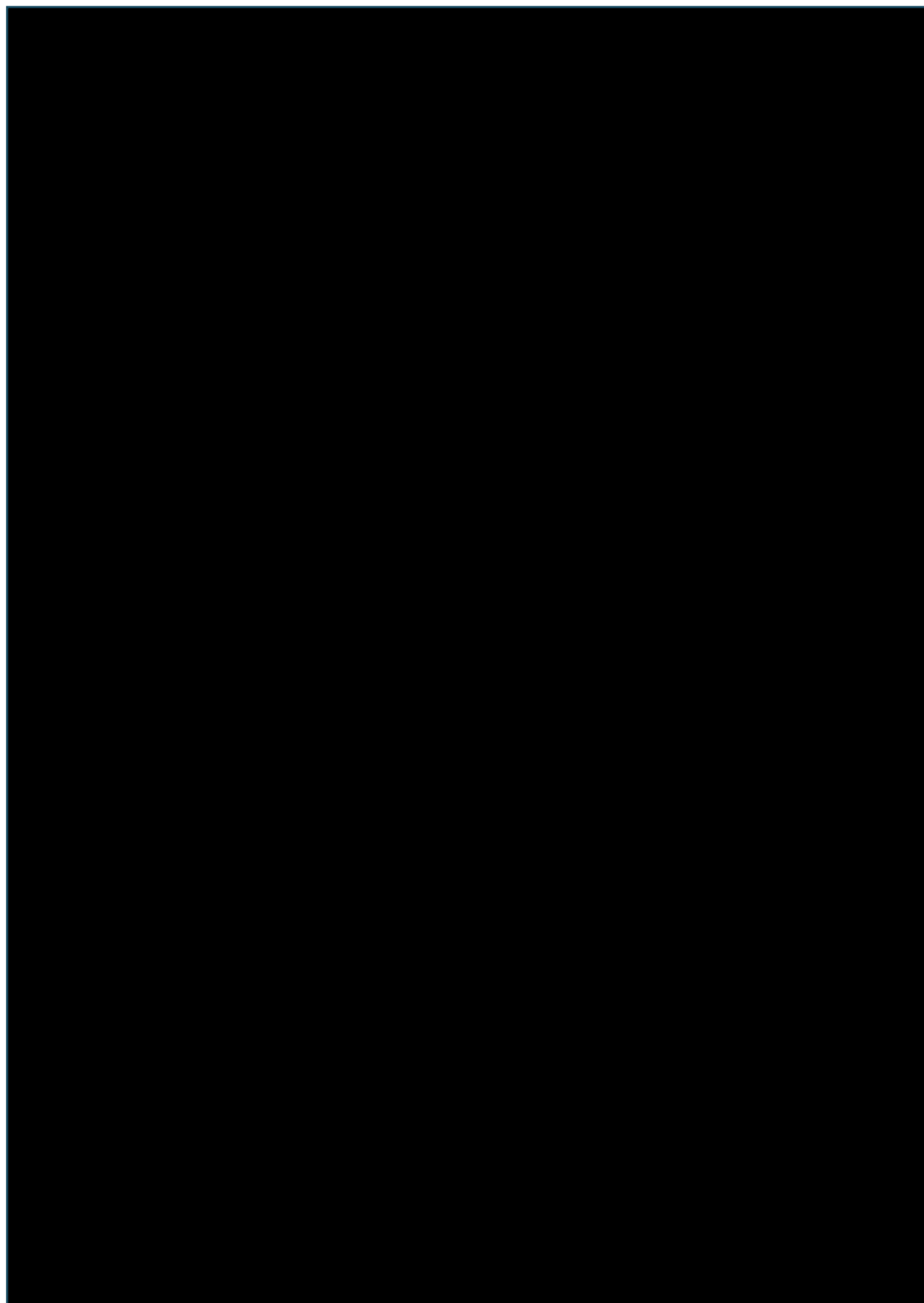
z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

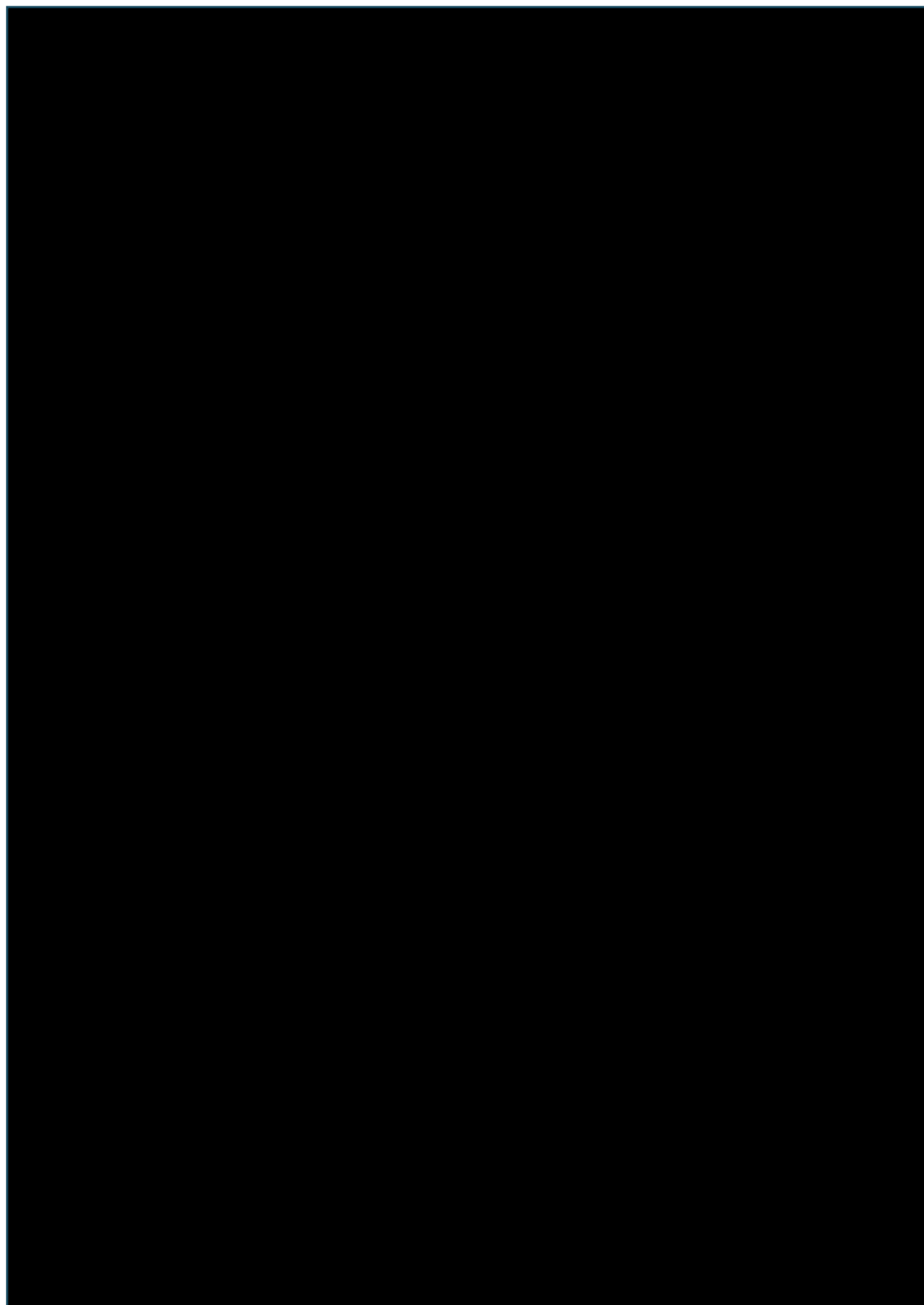
Wykres 98.



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 99.



Truqap® (kapiwasertyb)

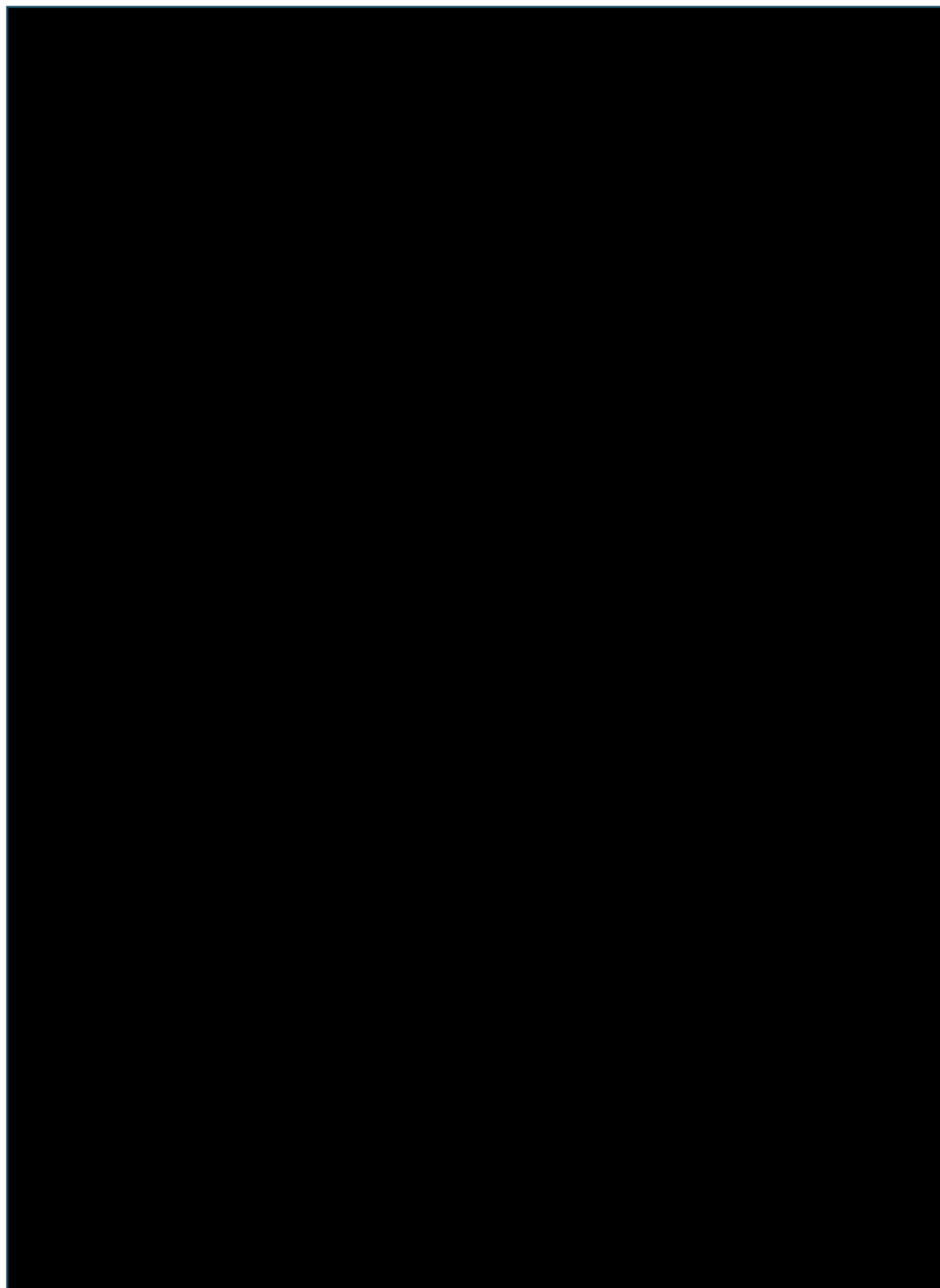
z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

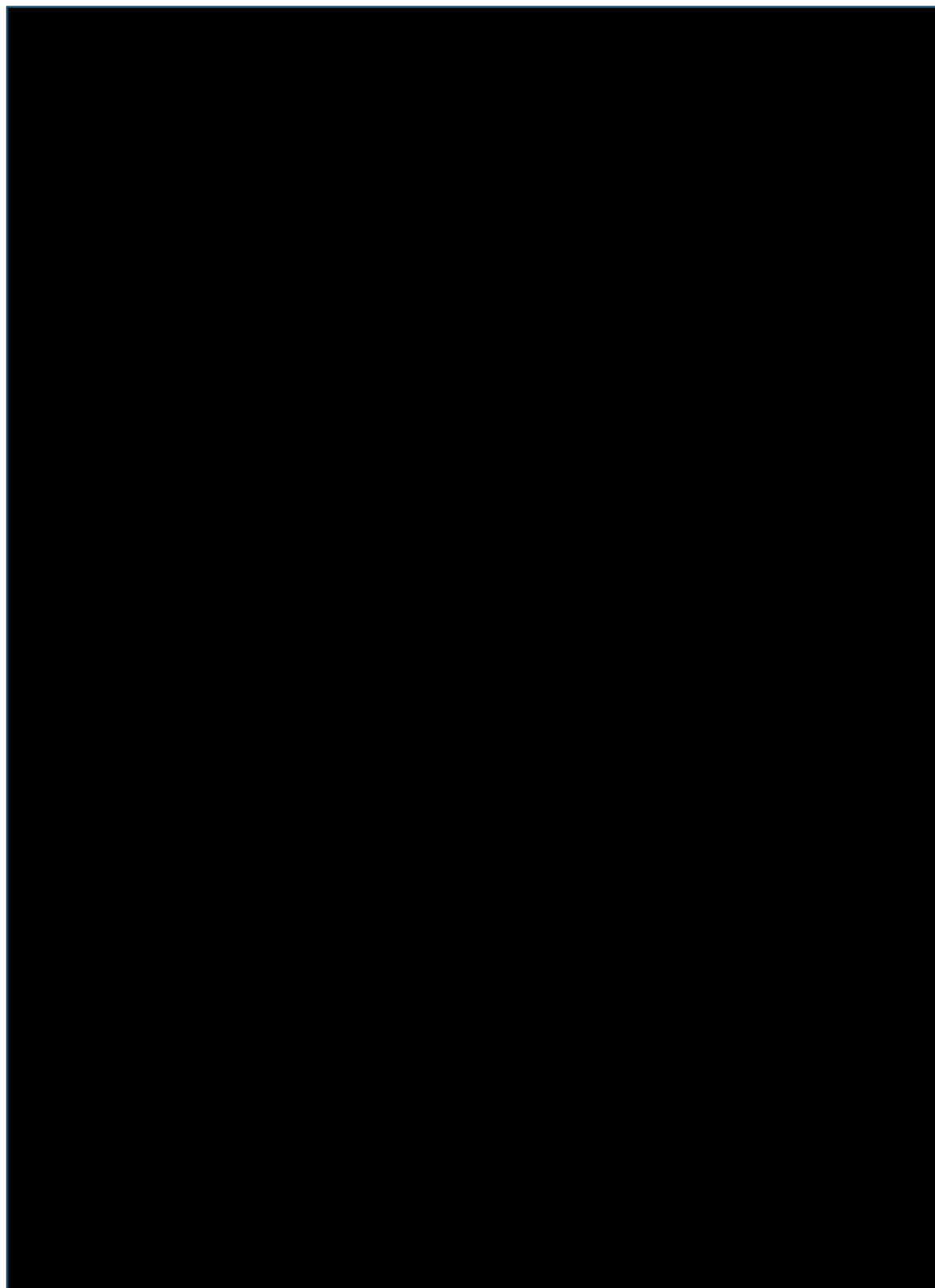
Wykres 100.



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 101.



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Truqap® z dnia 17 czerwca 2024 r., opublikowanej na stronie EMA w dniu 11 lipca 2024 r. (*ChPL Truqap® 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu Truqap® w ChPL 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 kapiwasertybu 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% leczonych pacjentów. Do najczęstszych ciężkich działań 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%).

Tabelaryczny wykaz 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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 69. Działania niepożądane (ChPL Truqap® 2024).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Dowolny stopień nasilenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego ¹	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ²	Często
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	Hiperglikemia ²	Bardzo często
	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	Hipokaliemia	Często
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 ²	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ³	Bardzo często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁴	Bardzo często
	Świąd	Bardzo często

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Dowolny stopień nasilenia
	Suchość skóry	Często
	Rumień wielopostaciowy	Często
	Wykwity polekowe	Niezbyt często
	Zapalenie skóry	Niezbyt często
	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry	Niezbyt często
	Toksyczne wykwity skórne	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ⁵	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej	Często
	Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej	Często

¹ zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego i zapalenie pęcherza moczowego;

² obejmuje inne pokrewne terminy;

³ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obejmuje zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie aftowe i owrzodzenie jamy ustnej.

⁴ wysypka obejmuje rumień, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem;

⁵ zmęczenie obejmuje uczucie zmęczenia i astenię.

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.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wysypka

Wysypkę (w tym rumień, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamistogrudkową, 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 złuszczone 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.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Truqap[®]™ (kapiwasertyb), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech agencji rządowych wydających zezwolenia na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess*[™] prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.10.2024 r.

Polska

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2024).

Europa

Na stronach internetowych EMA podano, że najczęstszymi (występującymi u >1 na 10 pacjentów) skutkami ubocznymi stosowania produktu leczniczego Truqap[®]™ są: biegunka, wysypka, nudności, uczucie zmęczenia, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, hiperglikemia, ból głowy i zmniejszone łaknienie. Najczęściej występującymi, poważnymi skutkami ubocznymi były: wysypka, biegunka, hiperglikemia, hipokaliemia, niedokrwistość oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Jako nowy produkt leczniczy, Truqap[™] podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa (symbol czarnego trójkąta) (EMA 2024). Na stronie internetowej EMA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa ani analiz postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa kapiwasertybu.

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, zawierającej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono zgłoszenia dotyczące łącznie 131 zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leku Truqap[®]™, z czego większość (n = 128; 97,7%) stanowiły zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych (stan na dzień 20.10.2024 r.).

Truqap[®] (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Najczęściej (w $\geq 10\%$ zgłoszeń) raportowano: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 62; 47,3%); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 46; 35,1%); zaburzenia żołądka i jelit (n = 41; 31,3%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 26; 19,8%); badania diagnostyczne (n = 20; 15,3%); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 17; 13,0%) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych (n = 15; 11,5%) (*EudraVigilance 2024*).

USA

W dokumencie rejestracyjnym FDA (*FDA Label*) dla produktu leczniczego Truqap[®] wśród niepożądanych reakcji leku (z uwzględnieniem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych), występujących u $\geq 20\%$ pacjentów, wymieniono biegunkę, skórne reakcje niepożądane, zwiększone stężenie glukozy w pomiarach przygodnych, zmniejszoną liczbę limfocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie glukozy na czczo, nudności, uczucie zmęczenia, zmniejszoną liczbę białych krwinek, zwiększone stężenie trójglicerydów, zmniejszoną liczbę neutrofili, zwiększone stężenie kreatyniny, wymioty oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*FDA Label – Truqap[®] 2024*). W serwisie internetowym FDA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów bezpieczeństwa ani analiz postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa kapiwasertybu.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) pod hasłem „*capivasertib*” zarejestrowano łącznie 308 zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych, w tym 213 zgłoszeń ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 43 zgony (stan na dzień 30.06.2024 r.). Najczęściej ($\geq 10\%$ zgłoszeń/pacjentów) zgłaszano: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 89; 28,9%); zaburzenia żołądka i jelit (n = 81; 26,3%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 79; 25,6%); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 63; 20,5%), badania diagnostyczne (n = 55; 17,9%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 31; 10,1%). Z kolei pod hasłem „*Truqap[®]*” zaindeksowano łącznie 265 zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych, w tym 175 zgłoszeń ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 35 zgonów (stan na dzień 30.06.2024 r.). Najczęściej ($\geq 10\%$ zgłoszeń/pacjentów) zgłaszano: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 77; 29,1%); zaburzenia żołądka i jelit (n = 73; 27,5%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 69; 26,0%); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 53; 20,0%) oraz badania diagnostyczne (n = 50; 18,9%) (*FAERS 2024*).

Świat

W bazie *VigiAccess[™]*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre*, zgromadzono 325 zgłoszeń o, łącznie, 608 podejrzewanych działaniach niepożądanych u pacjentów leczonych kapiwasertybem

Truqap[®] (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

(stan na 20.10.2024 r.). Najczęściej ($\geq 10\%$ zgłoszonych zdarzeń niepożądanych [uwaga: baza VigiAccess™ podaje dane w postaci odsetków z liczby zgłoszonych działań niepożądanych, a nie z liczby zgłoszeń/pacjentów]) raportowano: zaburzenia żołądka i jelit ($n = 91$; 15%); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 90$; 15%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 76$; 12%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania ($n = 70$; 12%) (VigiAccess 2024). Baza VigiAccess™ nie udostępnia danych dotyczących ciężkości ani stopnia nasilenia raportowanych zdarzeń.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie kapiwasertybem 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* (dopuszczano badania z szerszą populacją, z możliwością wyodrębnienia podgrupy z wymienionymi zmianami genetycznymi), po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w dniu 23 października 2024 r. Zastosowane kwerendy i liczby trafień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.

Rejestr	Kwerenda	Liczba trafień
<i>ClinicalTrials.gov</i>	(capivasertib OR Truqap) AND breast	17
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	(capivasertib OR Truqap) AND breast	6

Poszukiwano badań w toku lub ukończonych (jeszcze nieopublikowanych). Wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych; ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*) oraz próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*).

Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Uwzględniono wyłącznie pierwotne badania spełniające kryteria populacji i interwencji przyjęte w niniejszej analizie klinicznej. Pominięto badania posiadające wyniki, już włączone do przeglądu systematycznego badań klinicznych lub wykluczonych na podstawie analizy pełnych tekstów.

Zidentyfikowano 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria – zostały one scharakteryzowane w tabeli poniżej.

Tabela 71. Badania w toku oceniające kapiwasertyb z fulwestrantem w docelowej populacji pacjentów z rakiem piersi.

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Harmonogram, sponsorzy, aktualny status
NCT05720260	A Randomized, Phase II Study for Premenopausal Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer Patients: Capivasertib, Goserelin, Fulvestrant With/Without	Metodyka: RCT II fazy, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii, leczenia hormonalnego i leczenia	Rozpoczęcie: 17.01.2023 Analiza główna: 31.12.2024 Zakończenie: 31.01.2027 Liczba uczestników: 42

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Harmonogram, sponsorzy, aktualny status
	Durvalumab, Versus Goserelin, Fulvestrant, and Durvalumab, Versus Goserelin/Fulvestrant.	inhibitorem AKT w populacji kobiet z rozpoznaniem przerzutowego raka piersi ER+ HER2-, przed menopauzą lub w trakcie perimenopauzy, w nawrocie lub progresji podczas terapii hormonalnej	Sponsorzy i współpracownicy: National Taiwan University Hospital Status: rekrutacja w toku
NCT06635447	A Phase IIIb Single Arm, 2 Cohorts Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib+ Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced(Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment With Endocrine Therapy in Chinese Patients	Metodyka: jednoramienne, fazy IIIb, kohortowe (2 kohorty) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa kapiwasertybu + fulwestrantu u chińskich chorych na HR+ HER2- miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka piersi, z nawrotem/progresją po 1-2 liniach terapii hormonalnej, w populacji kobiet przed lub po menopauzie oraz mężczyzn	Rozpoczęcie: 26.09.2024 Analiza główna: 30.04.2026 Zakończenie: 30.04.2026 Liczba uczestników: 560 Sponsorzy: AstraZeneca Status: rekrutacja w toku

11 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej kapiwasertybu. Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem oceniono na podstawie badań z randomizacją: *CAPItello-291* oraz *FAKTION*, natomiast dane do porównania pośredniego z alpelisybem zaczerpnięto z badania *SOLAR-1*. Ponadto włączono 2 publikacje dotyczące badania I fazy *FTIH*, prezentujące wyniki w podgrupie z mutacją *AKT1* oraz *PTEN*.

Kapiwasertyb + fulwestrant vs fulwestrant + PBO – badania z randomizacją

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania z randomizacją oceniające terapię kapiwasertybem (CAPI) w skojarzeniu z fulwestrantem (FULV) u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z nawrotem lub progresją w trakcie lub po terapii hormonalnej inhibitorem aromatazy (AI) – badanie *CAPItello-291* [NCT04305496] oraz *FAKTION* [NCT01992952]. Są to kluczowe badania kliniczne weryfikujące hipotezę wyższej skuteczności kapiwasertybu w połączeniu z fulwestrantem (hipoteza *superiority*) względem terapii fulwestrantem na podstawie analizy wpływu terapii na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz inne istotne wskaźniki kliniczne.

Do badania *CAPItello-291* włączono i poddano randomizacji 708 pacjentów w ramach populacji ogólnej (z obecnymi mutacjami ścieżki sygnałowej *AKT* oraz bez zmiany), wśród których u 289 występował nowotwór z ≥ 1 kwalifikującą się zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Natomiast badanie *FAKTION* oceniało 140 pacjentów populacji ogólnej, spośród których u 76 stwierdzono obecność takiej mutacji [wykrytej w rozszerzonej diagnostyce (*expanded pathway-altered subgroup*)].

Badanie *CAPItello-291* to randomizowana próba kliniczna fazy III, obejmująca 708 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ i HER2-, którzy mieli progresję choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami aromatazy, z lub bez wcześniejszej terapii inhibitorami *CDK4/6*. Badanie obejmowało 193 ośrodki w 19 krajach, co pozwoliło na szeroką reprezentację populacji pacjentów. Z kolei *FAKTION* to badanie fazy II, wcześniejsze, obejmujące 140 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ i HER2-, którzy mieli progresję choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami aromatazy. Badanie obejmowało 19 ośrodków w Wielkiej Brytanii.

Obydwa badania były próbami z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i dobrze opisanym przepływem pacjentów, w związku z czym uzyskały najwyższą możliwą ocenę w skali Jadad – 5 punktów. Charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego według narzędzia ROB2.

Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono wyniki analizy pierwotnej badania *CAPItello-291* (DCO: 15.08.2022, mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego: 13,0 miesiąca dla grupy CAPI+FULV i 12,7 miesiąca dla grupy PBO+FULV) oraz wyniki dwóch analiz ze strony badania *FAKTION* pierwotnej (DCO: 30.01.2019, mediana okresu obserwacji dla głównej analizy PFS: 4,9 mies.; dla analizy przeżycia: 12 mies.) i uaktualnionej (DCO: 25.11.2021, mediana okresu obserwacji 58,5 mies. dla grupy CAPI+FULV i 62,3 mies. dla grupy PBO+FULV).

W analizie własnej poszukiwano danych dla odpowiadających populacji docelowej podgrup wyróżnionych w obrębie populacji ogólnych analizowanych badań, tj. chorych z mutacjami genów *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*.

W badaniu *CAPItello-291* podgrupa ze zmianami na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja *PIK3CA*, *AKT1* i/lub *PTEN*) stanowiła 40,8% populacji ogólnej (289/708 chorych). Analizę pod kątem występowania poszukiwanych zmian genetycznych (mutacje aktywujące w genach *PIK3CA* i *AKT1* oraz zmiany inaktywujące *PTEN*) prowadzono po zakończeniu randomizacji w laboratorium centralnym za pomocą NGS (we wszystkich krajach, z wyjątkiem Chin za pomocą testu *FoundationOneCDx* [Foundation Medicine], a w Chinach za pomocą testu *OncoScreen Plus* [Burning Rock Biotech]).

Z kolei, w badaniu *FAKTION*, wyróżniono trzy podgrupy pacjentów ze zmianami w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, różniące się zakresem poszukiwanych mutacji oraz rodzajem metod diagnostycznych zastosowanych do ich wykrywania:

- podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym (N=59, 42,1% populacji ogólnej) – uwzględniona w analizie pierwotnej i uaktualnionej: przed przeprowadzeniem randomizacji, w ośrodku centralnym prowadzono diagnostykę pod kątem występowania następujących zmian genetycznych: mutacje E542K lub E545K w egzonie 9 oraz O47R lub H1047L w egzonie 20 genu *PIK3CA*, wykrywane za pomocą pirosekwencjonowania i/lub ilościowej analizy PCR techniką emulsyjną (*Digital Droplet PCR*, ddPCR) w próbce tkanki nowotworowej lub w wolnym pozakomórkowym DNA (*cell-free DNA*, cfDNA))

oraz utrata ekspresji PTEN (status „null”) wykrywana za pomocą badania immunohistochemicznego w próbce tkanki nowotworowej;

- podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką (N = 76, 54,3% populacji ogólnej) – uwzględniona wyłącznie w analizie uaktualnionej: po opublikowaniu wyników analizy pierwotnej 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 oryginalnym planie diagnostycznym, w dostępnych próbkach tkanki nowotworowej wykonywano ddPCR. Ponadto, jeśli było to możliwe, wykonywano NGS na próbkach 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 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.
- podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS (N = 63, 45,0% populacji ogólnej) – uwzględniona wyłącznie w analizie uaktualnionej: uwzględniano wyłącznie wyniki NGS, wykonane dla dostępnych próbek tkanki nowotworowej i/lub osocza pochodzących od 112 uczestników badania.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). PFS w ocenie badacza. W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT**, w badaniu *CAPItello-291*, odnotowano istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie PFS, HR = 0,50 (95% CI: 0,38; 0,65), $p < 0,001$. Z kolei, w badaniu *FAKTION*, w podgrupie chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym wyniki analizy pierwotnej PFS wskazywały na liczbowo wyższą skuteczność CAPI+FULV względem PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego, chociaż różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03), $p = 0,064$. W uaktualnionej analizie PFS we wszystkich analizowanych podgrupach chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT obserwowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, wartości HR wynosiły kolejno 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84), $p = 0,011$ dla podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym, 0,44 (95% CI: 0,26; 0,72), $p = 0,0014$ dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką oraz 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), $p = 0,0007$ dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS. Wyniki

metaanaliz badań *CAPItello-291* i *FAKTION* wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie. W podstawowych wariantach metaanaliz, charakteryzujących się większą wiarygodnością, ze strony badania *FAKTION* wykorzystywano dane dla podgrup uwzględniających rozszerzony panel poszukiwanych zmian genetycznych, a przy ich wykrywaniu zastosowano metody diagnostyczne o wyższej czułości, w tym, podobnie jak w przypadku badania *CAPItello-291* – sekwencjonowanie nowej generacji. Dla wspomnianych wariantów analiz, wartość HR wyniosła **0,49 (95% CI: 0,38; 0,62), $p < 0,0001$** (dla 1. wariantu metaanalizy, uwzględniającego podgrupę ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania *FAKTION*) oraz **0,47 (95% CI: 0,37; 0,60), $p < 0,0001$** (dla 2. wariantu, uwzględniającego podgrupę ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania *FAKTION*). W dodatkowych wariantach analiz uzyskano zbliżone wyniki.

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny PFS** zaobserwowano:

- w analizie wpływu lokalizacji zmian w poszczególnych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT: wśród chorych z najczęstszymi zmianami genetycznymi w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, tj. z mutacją PIK3CA z lub mutacją AKT1/PTEN albo tylko z mutacją PIK3CA odnotowano istotną statystycznie przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie PFS; wartości HR były równe odpowiednio **0,51 (95% CI: 0,37; 0,69)** oraz **0,51 (95% CI: 0,37; 0,70)**. W pozostałych analizowanych grupach obserwowano zbliżone wyniki, wskazujące na wyższą skuteczność leczenia CAPI+FULV względem PBO+FULV, a dla większości analiz obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną;
- w analizach uwzględniających populacje ogólne badań *CAPItello-291* i *FAKTION* odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu, wartości HR wyniosły odpowiednio **0,60 (95% CI: 0,51; 0,71), $p < 0,001$** oraz **0,56 (95% CI: 0,38; 0,81), $p = 0,002$** (analiza uaktualniona);
- w analizie w podgrupach wyróżnionych w obrębie grupy chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT: we wszystkich podgrupach odnotowano wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu, a w większości analiz różnice osiągnęły istotność statystyczną;
- w analizie PFS prowadzonej zgodnie z oceną BIRC: w badaniu *CAPItello-291*, wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN oraz w populacji ogólnej badania odnotowano istotnie

wydłużenie czasu do progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, wartości HR wyniosły odpowiednio **0,51 (95% CI: 0,38; 0,68), $p < 0,001$** oraz **0,61 (95% CI: 0,50; 0,73), $p < 0,001$** . Ogółem, wyniki analizy PFS wg oceny BIRC były spójne z wynikami oceny prowadzonej przez badaczy.

Przeżycie całkowite. W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT**, w badaniu *CAPItello-291*, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę CAPI+FULV nad PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (OS), chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,69 (95% CI: 0,45; 1,05). Z kolei, w badaniu *FAKTION* w podgrupie chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym obserwowano niższe ryzyko zgonu podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do stosowania PBO+FULV, wartość HR wyniosła 0,53 (95% CI: 0,21; 1,33), $p = 0,17$ dla analizy pierwotnej (wynik nieistotny statystycznie) oraz 0,50 (95% CI: 0,27; 0,92), $p = 0,025$ dla uaktualnionej analizy (wynik istotny statystycznie). W pozostałych analizach przeprowadzonych przy dłuższym okresie obserwacji, odnotowano istotną przewagę CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie OS, wartości HR wynosiły 0,46 (95% CI: 0,27; 0,79), $p = 0,0047$ dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką oraz 0,44 (95% CI: 0,24; 0,81), $p = 0,0076$ dla podgrupy chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS. Wyniki **metaanaliz badań CAPItello-291 i FAKTION** wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu w analizowanym okresie. W podstawowych wariantach metaanaliz, wartość HR wyniosła **0,59 (95% CI: 0,42; 0,82)** (dla 1. wariantu metaanalizy, uwzględniającego podgrupę ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania *FAKTION*) oraz **0,60 (95% CI: 0,42; 0,84)** (dla 2. wariantu, uwzględniającego podgrupę ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania *FAKTION*). W dodatkowych wariantach analiz uzyskano zbliżone wyniki.

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny OS** zaobserwowano istotnie niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny podczas leczenia CAPI+FULV względem PBO+FULV w populacji ogólnej badania *CAPItello-291*, HR = **0,74 (95% CI: 0,56; 0,98)**. Z kolei, w analizie OS przeprowadzonej w populacji ogólnej badania *FAKTION*, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę terapii CAPI+FULV nad PBO+FULV już w analizie pierwotnej, chociaż różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie: HR = 0,59 (95% CI: 0,34; 1,05), $p = 0,071$. W uaktualnionej analizie, uwzględniającej dłuższy okres

obserwacji (dojrzałość danych: 77%), odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie OS, HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,97), p=0,035.

Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) – wyniki dostępne jedynie dla badania *CAPItello-291*. W podgrupie ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT (mutacja PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN) oraz w populacji ogólnej odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do zdarzenia (zgon z dowolnej przyczyny lub progresja choroby następująca po rozpoczęciu leczenia prowadzonego po pierwszej progresji choroby) w grupie pacjentów leczonych CAPI+FULV względem grupy otrzymującej PBO+FULV, wartości HR wyniosły odpowiednio 0,52 (95% CI: 0,38; 0,71) oraz 0,70 (95% CI: 0,57; 0,86).

Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) – wyniki dostępne jedynie dla badania *CAPItello-291*. Wśród pacjentów z mutacjami PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN oraz w populacji ogólnej badania odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (TFSC), wartości HR były równe odpowiednio 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74) oraz 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75).

Odpowiedź na leczenie. W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT** i chorobą mierzalną, w badaniu *CAPItello-291* odsetki pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie wynosiły 28,8% w grupie interwencji oraz 9,7% w grupie kontrolnej. Na istotną przewagę terapii CAPI+FULV nad PBO+FULV w zakresie ocenianego punktu końcowego (ORR) wskazywały zarówno wyniki obliczeń własnych (RB = 2,97 [95% CI: 1,63; 5,43], p = 0,0004; RD = 0,19 [95% CI: 0,10; 0,28], p < 0,0001, NNT = 6), jak i analiz przeprowadzonych przez autorów badania (OR = 3,93 [95% CI: 1,93; 8,04]). W badaniu *FAKTION* (analiza dla podgrupy ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym) również odnotowano istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV względem PBO+FULV w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (ORR); OR = 7,65 (95% CI: 1,37; 42,71), p=0,0203, RB = 4,50 (95% CI: 1,12; 18,14), p = 0,0345, RD = 0,37 (95% CI: 0,10; 0,63), p = 0,0061, NNT = 3. Wyniki **metaanalizy** wskazywały na istotnie wyższą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie ORR; OR = 4,33 (95% CI: 2,24; 8,38), p<0,0001, RB = 3,19 (95% CI: 1,84; 5,53), p<0,0001; RD = 0,21 (95% CI: 0,13; 0,30), p<0,0001, NNT = 5. Ponadto, w populacji chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT w badaniu *CAPItello-291* w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi częściowej, PR (RB = 2,52 [95% CI: 1,37; 4,66], p = 0,0031; RD = 0,14 [95% CI: 0,05; 0,22], p = 0,0011, NNT = 8), osiągnięcia choroby stabilnej (RB = 1,32 [95% CI: 1,03; 1,69], p = 0,0289, RD = 0,13 [95% CI: 0,02; 0,25], p = 0,0243, NNT = 8) oraz uzyskania korzyści

klinicznej (RB = 2,03 [95% CI: 1,49; 2,76], $p < 0,0001$; RD = 0,29 [95% CI: 0,18; 0,39], $p < 0,0001$, NNT = 4), a także: brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR odnotowano jedynie u pojedynczych analizowanych pacjentów) oraz istotnie niższe ryzyko stwierdzenia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej (RR = 0,43 [95% CI: 0,30; 0,62], $p < 0,0001$, RD = -0,26 [95% CI: -0,37; -0,16], $p < 0,0001$, NNH = 4).

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie** zaobserwowano:

- Wyniki przeprowadzonych metaanaliz uwzględniających populacje ogólne badań *CAPItello-291* i *FAKTION* wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, **RB = 2,08 (95% CI: 1,50; 2,89), $p < 0,0001$, RD = 0,18 (95% CI: 0,01 0,36), $p = 0,0425$, NNT = 6**, istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści klinicznej oraz uzyskania odpowiedzi częściowej i znamienne mniejsze ryzyko progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, odpowiednio: RB = 1,57 (95% CI: 1,34; 1,85), $p < 0,0001$, RD = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,25), $p < 0,0001$; RB = 2,00 (95% CI: 1,43; 2,80), $p = 0,0001$, RD = 0,13 (95% CI: 0,01; 0,25), $p = 0,0271$ oraz RR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,68), $p < 0,00012$, RD = -0,18 (95% CI: -0,24; -0,12), $p < 0,0001$. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (CAPI+FULV vs PBO+FULV) w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia choroby stabilnej, RB = 1,04 (95% CI: 0,72; 1,50), $p = 0,8549$, RD = 0,01 (95% CI: -0,18; 0,20), $p = 0,8904$. W badaniu *CAPItello-291* odnotowano jedynie pojedyncze przypadki odpowiedzi całkowitej, a w badaniu *FAKTION* CR nie zaobserwowano u żadnego pacjenta.
- W badaniu *CAPItello-291*, w ramach analizy przeprowadzonej wśród chorych z chorobą mierzalną i zmianą na ścieżce sygnałowej AKT mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 9,4 miesiąca dla grupy interwencji i 8,6 miesiąca dla grupy kontrolnej.
- W podgrupie pacjentów z mutacją PIK3CA, AKT1 i/lub PTEN wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania *CAPItello-291*, zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi częściowej (PR) i choroby stabilnej utrzymującej się przez co najmniej 8 tygodni oraz znamienne niższe ryzyko stwierdzenia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi w porównaniu do grupy kontrolnej, oraz pojedyncze przypadki odpowiedzi całkowitej, występujące ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach.

W analizie przeprowadzonej w populacji ogólnej badania odnotowano zbliżone wyniki dla większości punktów końcowych.

- Ogółem, wyniki analizy odpowiedzi na leczenie prowadzonej zgodnie z oceną niezależnej zaślepionej centralnej komisji (BIRC) były spójne z wynikami analogicznych analiz prowadzonych według oceny badaczy.

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) – wyniki dostępne jedynie dla badania *CAPItello-291*.

W ramach analizy przeprowadzonej w populacji docelowej **chorych ze zmianą w obrębie ścieżki sygnałowej AKT** odnotowano, że zmiana wyniku punktowego GHS/QoL EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej wyniosła -0,60 pkt. dla grupy interwencji oraz -3,73 pkt. dla grupy kontrolnej. W obu przypadkach nie przekroczono granicy istotności klinicznej (10 pkt.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany wyniku GHS/QoL MD = 3,12 (95% CI: -0,97; 7,21). Pogorszenie w skali GHS/QoL (utrzymujące się zmniejszenie wyniku uzyskanego w analizowanym kwestionariuszu o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej) odnotowano u 43 chorych leczonych CAPI+FULV oraz u 36 pacjentów otrzymujących PBO+FULV. Mediana czasu do zdarzenia wynosiła 18,5 mies. w grupie interwencji i 13,8 mies. w grupie kontrolnej. Przedkładało się to na znamienne wydłużenie czasu do pogorszenia (TTD) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej, HR = 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98).

W ramach analizy **dodatkowych wyników dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie**, uwzględniających populację ogólną badania *CAPItello-291* zaobserwowano:

- Kwestionariusz EORTC QLQ-C30: ogólną jakość życia, wyrażaną jako wskaźnik GHS/QoL początkowo oceniono na średnio 66,8 pkt. dla grupy interwencji i 67,7 pkt. dla grupy kontrolnej. do daty odcięcia danych, średnia zmiana wyniku była równa -2,52 pkt. dla grupy CAPI+FULV i -5,62 dla grupy PBO+FULV, w żadnej z grup nie została przekroczona granica istotności klinicznej. Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie wielkości zmiany punktacji GHS/QoL (MD, *mean difference*) wyniosła 3,10 pkt. (95% CI: 0,21; 5,98). Dla domen funkcjonalnych, większości domen objawów i pojedynczych symptomów średnia zmiana punktacji wyniosła < 10 pkt zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, a wielkość zmiany była porównywalna dla obu analizowanych grup. Wśród domen objawów uwzględnionych w analizie, odnotowano istotne zwiększenie nasilenia biegunki w grupie CAPI+FULV (21,24 pkt w grupie interwencji oraz 2,75 pkt. w grupie kontrolnej), obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na niekorzyść CAPI+FULV, MD = 18,49 (95% CI: 14,96; 22,01). Ponadto, istotne statystycznie

różnice na korzyść CAPI+FULV względem PBO+FULV odnotowano dla następujących domen: ból (MD = 5,51 [95% CI: -8,65; -2,37]), zaparcia (MD = -9,38 [95% CI: -12,50; -6,25]). W ramach analizy GHS/QoL, obserwowano istotne wydłużenie czasu do pogorszenia (TTD) w grupie interwencji względem grupy kontrolnej, **HR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92)**. Dla większości domen funkcjonalnych oraz domen objawów uwzględnionych w analizie odnotowano brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu do pogorszenia, istotne skrócenie czasu do TTD obserwowano dla następujących domen: biegunka, a istotne wydłużenie dla: pełnienia ról społecznych, funkcjonowania poznawczego i zaparc.

- Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23: nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czasu do pogorszenia dla analizowanych domen funkcjonalnych i domen objawów.
- Kwestionariusz PGI-TT: Na początkowym etapie leczenia, odsetek pacjentów doświadczających uciążliwych skutków ubocznych leczenia był istotnie wyższy w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, **RR = 2,68 (95% CI: 2,02; 3,56)** w 15. dniu 1. cyklu, RR = 1,93 (95% CI: 1,46; 2,55) w 1. dniu 2. cyklu, **RR = 1,65 (95% CI: 1,24; 2,20)** w 1. dniu 3. cyklu. Przy dłuższym czasie leczenia, odsetek pacjentów leczonych CAPI+FULV raportujących uciążliwe skutki uboczne leczenia zmniejszył się, zbliżając się do odsetka chorych z „bardzo”, „znacznie” lub „trochę” uciążliwymi objawami w grupie PBO+FULV, w związku z czym nie obserwowano już istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RR = 1,37 (95% CI: 1,00; 1,89) w 1. dniu 4. cyklu, RR = 1,30 (95% CI: 0,93; 1,82) w 1. dniu 5. cyklu, RR = 0,84 (95% CI: 0,50; 1,41) w 1. dniu 6. cyklu. W 1. dniu 6. cyklu leczenia większość pacjentów wypełniających kwestionariusz PGI-TT raportowała brak („wcale”) lub „nieznacznie” uciążliwe skutki uboczne leczenia (76% w grupie interwencji vs 75% w grupie kontrolnej), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 1,01 (0,89; 1,13).
- Kwestionariusz PRO-CTCAE: W grupie interwencji odsetek pacjentów raportujących występowanie luźnych lub wodnistych stolców częściej niż „okazjonalnie” był najwyższy w 15. dniu 1. cyklu i zmniejszał się w kolejnych cyklach leczenia. W trakcie leczenia, w obu grupach (CAPI+FULV vs PBO+FULV) większość pacjentów raportowała brak występowania wysypki oraz „brak” (*none*) lub „łagodne” (*mild*) nasilenie świądu skóry, owrzodzeń jamy ustnej lub gardła oraz drętwienia lub mrowienia dłoni i stóp.

Bezpieczeństwo

W obu analizowanych badaniach odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa. Dla obu z nich zaprezentowano dane z najnowszego odcięcia danych: w próbie *CAPItello-291* była to data 15 sierpnia 2022 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji 13,0 (zakres: 0,0-25,0) miesięcy w grupie CAPI+FULV i 12,7 (zakres: 0,0-22,3) miesiąca w grupie PBO+FULV, a w badaniu *FAKTION* była to data 25 listopada 2021 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji 58,5 (IQR: 45,9-64,1) miesiąca dla CAPI+FULV i 62,3 (IQR: 62,1-70,3) miesiąca dla PBO+FULV. Tylko w przypadku poszczególnych SAEs w próbie *FAKTION* wykorzystano dane wcześniejsze, a mianowicie dla daty 30 stycznia 2019 r., co odpowiadało medianie okresu obserwacji wynoszącej 4,9 mies. (IQR: 1,6-11,6) dla głównej analizy PFS (publikacja Jones 2020).

Dodatkowo zaprezentowano także dane odnośnie trzech zdarzeń – AEs prowadzących do zgonu i zwiększonego stężenia kreatyniny z dokumentu *EPAR 2024* dla badania *CAPItello-291* oraz AEs prowadzących do zgonu i nadwrażliwości z publikacji Jones 2020 dla badania *FAKTION*, gdyż zostały one wytypowane do uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim niniejszego raportu.

Odnaleziono informacje dla populacji ogólnej w badaniach *CAPItello-291* i *FAKTION* oraz dodatkowo w populacji z mutacją w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* z próby *CAPItello-291*, która stanowi populację docelową niniejszego raportu.

Populacja ogólna (badania *CAPItello-291* i *FAKTION*)

Biorąc pod uwagę metaanalizy, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 1,10 (95% CI: 0,94; 1,29), p = 0,2498. Znamienne większe ryzyko wystąpienia odnotowano natomiast w ocenie **AEs prowadzących do zgonu**, RR = 5,66 (95% CI: 1,00; 31,95), p = 0,0496, NNH = 61 (95% CI: 33; 499). Z kolei informacje z badania *CAPItello-291* wskazują, że w grupie CAPI+FULV istotnie częściej niż w grupie PBO+FULV występowały: **jakiejkolwiek SAEs** (RR = 2,01 [95% CI: 1,31; 3,08], p = 0,0014, NNH = 13 [95% CI: 8; 31]), **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** (RR = 5,67 [95% CI: 2,72; 11,84], p < 0,0001, NNH = 10 [95% CI: 7; 15]), **AEs prowadzące do przerwania dawkowania** (RR = 3,40 [95% CI: 2,42; 4,77], p < 0,0001, NNH = 5 [95% CI: 4; 6]) i **zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki** (RR = 11,50

[95% CI: 5,06; 26,13], $p < 0,0001$, NNH = 6 [95% CI: 5; 8]). Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic w ocenie **SAEs prowadzących do zgonu**, RR = 3,94 (95% CI: 0,44; 35,11), $p = 0,2187$.

Dla żadnego z analizowanych **ciężkich zdarzeń niepożądanych** nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji – zarówno biorąc pod uwagę przeprowadzone metaanalizy, jak i dane z pojedynczych badań.

Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia. W ramach metaanaliz, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań *CAPitello-291* i *FAKTION*, wykazano, że istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczy: **biegunki** (RR = 3,04 [95% CI: 2,06; 4,48], $p < 0,0001$, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), **wysypki** (RR = 3,88 [95% CI: 1,99; 7,58], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 3; 4]), **wymiotów** (RR = 2,86 [95% CI: 1,30; 6,32], $p = 0,0092$, NNH = 7 [95% CI: 5; 9]), **hiperglikemii** (RR = 4,01 [95% CI: 2,58; 6,23], $p < 0,0001$, NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), **zapalenia jamy ustnej** (RR = 2,85 [95% CI: 1,79; 4,54], $p < 0,0001$, NNH = 11 [95% CI: 8; 18]), **niedokrwistości** (RR = 2,19 [95% CI: 1,30; 3,70], $p = 0,0034$, NNH = 19 [95% CI: 12; 54]), **zakażenia dróg moczowych** (RR = 1,71 [95% CI: 1,09; 2,66], $p = 0,0188$, NNH = 22 [95% CI: 12; 117]) i **podwyższonego stężenia kreatyniny** (RR = 4,19 [95% CI: 1,87; 9,36], $p = 0,0005$, NNH = 20 [95% CI: 13; 39]). W oparciu o wykonane metaanalizy nie stwierdzono znamienych różnic w przypadku częstości występowania **nudności**, **zmęczenia** i **ból głowy**. Oprócz tego dla pojedynczych badań odnotowano również znamienne większe ryzyko pojawienia się podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do leczenia PBO+FULV w przypadku: **zmniejszonego apetytu** (RR = 2,64 [95% CI: 1,66; 4,22], $p < 0,0001$, NNH = 10 [95% CI: 7; 18]), **zapalenia jamy ustnej** (RR = 3,02 [95% CI: 1,78; 5,11], $p < 0,0001$, NNH = 11 [95% CI: 8; 19]), **świądu** (RR = 1,89 [95% CI: 1,16; 3,05], $p = 0,0099$, NNH = 18 [95% CI: 10; 66]), **wysypki jako odrębnego zdarzenia** (RR = 5,13 [95% CI: 3,01; 8,73], $p < 0,0001$, NNH = 6 [95% CI: 5; 8]), **wysypki plamisto-grudkowej** (RR = 6,24 [95% CI: 3,14; 12,42], $p < 0,0001$, NNH = 8 [95% CI: 6; 11]), **hipertriglicydemii** (RR = 1,73 [95% CI: 1,15; 2,61], $p = 0,0089$, NNH = 5 [95% CI: 3; 15]), **zakażeń ogółem** (RR = 2,40 [95% CI: 1,33; 4,33], $p = 0,0036$, NNH = 5 [95% CI: 3; 11]), **białkomoczu** (RR = 3,34 [95% CI: 1,63; 6,87], $p = 0,0010$, NNH = 4 [95% CI: 3; 8]), **hiperglikemii w dowolnym momencie** (RR = 3,67 [95% CI: 1,70; 7,94], $p = 0,0009$, NNH = 4 [95% CI: 3; 8]) i **podwyższonego stężenia kreatyniny** (RR = 2,68 [95% CI: 1,01; 7,11], $p = 0,0483$, NNH = 9 [95% CI: 5; 123]).

Poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia. W większości analizowanych przypadków (zarówno biorąc pod uwagę przeprowadzone metaanalizy, jak i dane z pojedynczych badań) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń w 3-4. stopniu nasilenia między grupą CAPI+FULV, a grupą kontrolną. W ramach metaanaliz, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych

z badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, wykazano, że znamienne większe ryzyko wystąpienia w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczy: **wysypki jako grupy zdarzeń** (RR = 38,26 [95% CI: 7,60; 192,62], $p < 0,0001$, NNH = 8 [95% CI: 7; 11]) i **hiperglikemii** (RR = 7,66 [95% CI: 1,41; 41,76], $p = 0,0186$, NNH = 43 [95% CI: 25; 141]). Oprócz tego dla pojedynczych badań odnotowano także istotnie większe ryzyko pojawienia się podczas terapii CAPI+FULV w odniesieniu do leczenia PBO+FULV w przypadku: **wysypki jako odrębnego zdarzenia** (RR = 18,73 [95% CI: 2,52; 139,17], $p = 0,0042$, NNH = 20 [95% CI: 14; 38]) i **wysypki plamisto-grudkowej** (RR = 44,37 [95% CI: 2,70; 728,56], $p = 0,0079$, NNH = 17 [95% CI: 12; 28]).

Populacja z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN (badanie CAPItello-291)

Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN był porównywalny do toksyczności obserwowanej w populacji ogólnej.

Do najczęstszych **zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia** w grupie CAPI+FULV należały: biegunka (76,8%), wysypka jako grupa zdarzeń (40,6%) i nudności (34,8%). Odnotowano, że istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii CAPI+FULV w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN dotyczy: **jakichkolwiek AEs** (RR = 1,16 [95% CI: 1,07; 1,25], $p = 0,0002$, NNH = 8 [95% CI: 6; 16]), **biegunki** (RR = 4,08 [95% CI: 2,84; 5,88], $p < 0,0001$, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), **wysypki jako grupy zdarzeń** (RR = 4,91 [95% CI: 2,70; 8,93], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), **wysypki jako odrębnego zdarzenia** (RR = 3,33 [95% CI: 1,58; 6,98], $p = 0,0015$, NNH = 8 [95% CI: 5; 16]), **wysypki plamisto-grudkowej** (RR = 13,73 [95% CI: 3,35; 56,21], $p = 0,0003$, NNH = 6 [95% CI: 4; 9]), **nudności** (RR = 2,57 [95% CI: 1,59; 4,16], $p = 0,0001$, NNH = 5 [95% CI: 4; 9]), **wymiotów** (RR = 3,05 [95% CI: 1,51; 6,16], $p = 0,0019$, NNH = 8 [95% CI: 5; 17]), **zmniejszonego apetytu** (RR = 2,32 [95% CI: 1,16; 4,61], $p = 0,0166$, NNH = 11 [95% CI: 6; 42]), **zapalenia jamy ustnej** (RR = 3,86 [95% CI: 1,64; 9,07], $p = 0,0019$, NNH = 8 [95% CI: 6; 17]), **hiperglikemii jako grupy zdarzeń** (RR = 3,72 [95% CI: 1,58; 8,76], $p = 0,0027$, NNH = 9 [95% CI: 6; 19]), **hiperglikemii jako odrębnego zdarzenia** (RR = 4,46 [95% CI: 1,76; 11,29], $p = 0,0016$, NNH = 8 [95% CI: 6; 16]) i **świądu** (RR = 3,43 [95% CI: 1,45; 8,14], $p = 0,0052$, NNH = 10 [95% CI: 6; 24]).

Do najczęstszych **zdarzeń niepożądanych w 3-4. stopniu nasilenia** w grupie CAPI+FULV należały: biegunka (12,3%), wysypka jako grupa zdarzeń (11,0%) i wysypka plamisto-grudkowa (6,5%). W większości analizowanych AEs nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Tylko w przypadku **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, biegunki jako grupy zdarzeń, wysypki jako grupy zdarzeń i wysypki**

plamisto-grudkowej stwierdzono znamienne większe ryzyko ich wystąpienia w grupie CAPI+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, odpowiednio $RR = 2,70$ (95% CI: 1,73; 4,22), $p < 0,0001$, $NNH = 4$ (95% CI: 3; 7), $RR = 16,30$ (95% CI: 2,21; 120,16), $p = 0,0062$, $NNH = 9$ (95% CI: 6; 17), $RR = 30,06$ (95% CI: 1,83; 495,20), $p = 0,0173$, $NNH = 10$ (95% CI: 7; 17) i $RR = 18,04$ (95% CI: 1,07; 304,95), $p = 0,0450$, $NNH = 16$ (95% CI: 10; 42).

Badanie I fazy – FTIH [NCT01226316]

Badanie FTIH [NCT01226316] to prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie I fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji kapiwasertybu (AZD5363), u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi oraz określenie dawki i schematu, które można stosować w przyszłości. Badanie ocenia, w jaki sposób organizm radzi sobie z lekiem (tj. szybkość wchłaniania i usuwania leku). W badaniu analizowano również aktywność przeciwnowotworową kapiwasertybu u pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym nowotworem piersi, nowotworami ginekologicznymi lub innymi nowotworami litymi ze zmianami w genach AKT1/PIK3CA lub PTEN.

Badanie składało się z kilku etapów (A do F), w pierwszych częściach ustalano wielkość dawki i schemat dawkowania leku u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (A, B), a w kolejnych analizowano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapiwasertybem (C, D) oraz terapii skojarzonej z fulwestrantem (E, F). W niniejszym raporcie włączono tylko wyniki dotyczące terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem (CAPI+FULV) u chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), ER-dodatniego, ze stwierdzoną zmianą na ścieżce AKT – włączono 2 publikacje: *Smyth 2020* prezentującą wyniki w podgrupie z mutacją AKT1 [część E] oraz *Smyth 2021* zawierającą wyniki w podgrupie z mutacją PTEN [część F].

Do opisywanych części badania FTIH włączano chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), których obserwowano pod kątem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV). Chorzy mogli być wcześniej leczeni fulwestrantem (*fulvestrant-pretreated*) lub nie (*fulvestrant-naive*) – autorzy badania zaplanowali w protokole i przedstawili wyniki w podziale na takie podgrupy.

We włączonych publikacjach przedstawiono wyniki oceny leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem w podgrupie chorych na ER-dodatniego, HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi z progresją i chorobą mierzalną wg RECIST, którzy byli oporni na standardową terapię lub dla których standardowa terapia nie była dostępna (w publikacji *Smyth 2020* przedstawiono także wyniki oceny leczenia

kapiwasertybem w monoterapii, które nie są uwzględnione w raporcie). W jednej z analizowanych kohort włączano chorych, którzy byli nosicielami mutacji AKT1^{E17K} (publikacja *Smyth 2020*), natomiast w drugiej kohorcie włączono pacjentów z mutacją PTEN (publikacja *Smyth 2021*) – obecność mutacji oceniano za pomocą lokalnie wykonywanych testów NGS, uznanych za wiarygodne, z centralnym retrospektywnym potwierdzeniem statusu.

Do badania *FTIH* włączono 43 pacjentów z mutacją AKT1 (15 nieleczonych wcześniej fulwestrantem i 28 leczonych wcześniej tym lekiem) oraz 31 chorych z mutacją PTEN (12 nieleczonych FULV i 19 leczonych). Całą włączoną populację stanowiły kobiety o medianie (lub średniej) wieku wynoszącej od 51 do 58 lat. Większość stanowiły osoby rasy białej (około 60% w podgrupie z mutacją AKT1 i ponad 80% w podgrupie z mutacją PTEN) o statusie sprawności według ECOG równym 1 (64-73% w podgrupie z mutacją AKT1 i 58% w podgrupie z mutacją PTEN, pozostali mieli ECOG = 0).

W trakcie badania kapiwasertyb podawano doustnie zgodnie z aktualną rekomendacją – w dawce 400 mg, 2 razy dziennie [dawka dobową 800 mg], przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy. Fulwestrant również podawano zgodnie z zaleceniami. Jeden cykl terapii miał 21 dni.

Mediana całkowitego czasu trwania leczenia CAPI była podobna u chorych z mutacją AKT1 i PTEN, a także pomiędzy podgrupami pacjentów nieleczonych wcześniej fulwestrantem i otrzymujących ten lek. Ogółem mediana leczenia wyniosła 123 dni (zakres: 4-838) w całej populacji chorych z mutacją AKT1 i 103 dni (zakres: 22-740) u pacjentów z mutacją PTEN.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu I fazy *FTIH*.

Ogółem w podgrupie pacjentów z mutacją AKT1 częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR) była wyższa niż u chorych z mutacją PTEN, ponadto w obu tych populacjach odsetek pacjentów z ORR był wyraźnie większy u chorych leczonych wcześniej fulwestrantem w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących tego leku w przeszłości.

Podgrupa z mutacją AKT1:

- Pacjenci nieleczeni FULV: ORR = 20% (95% CI: 4; 48);
- Pacjenci leczeni FULV: ORR = 36% (95% CI: 19; 56).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Podgrupa z mutacją PTEN:

- Pacjenci nieleczeni FULV: ORR = 8% (95% CI: 0; 39);
- Pacjenci leczeni FULV: ORR = 21% (95% CI: 6; 46).

Pomimo liczbowych różnic w ORR u chorych z mutacją AKT1, częstość **CBR24** była podobna u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych FULV. Natomiast u chorych z mutacją PTEN częstość CBR24 była mniejsza – wśród tych pacjentów dalej obserwowano lepszy wynik u pacjentów leczonych wcześniej FULV niż nieleczonych.

Podgrupa z mutacją AKT1:

- Pacjenci nieleczeni FULV: CBR24 = 47% (95% CI: 21; 73);
- Pacjenci leczeni FULV: CBR24 = 50% (95% CI: 31; 69).

Podgrupa z mutacją PTEN:

- Pacjenci nieleczeni FULV: CBR24 = 42% (95% CI: 20; 67);
- Pacjenci leczeni FULV: CBR24 = 17% (95% CI: 2; 48).

Podobną zależność obserwowano również w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (**PFS**), które było liczbowo dłuższe u chorych w mutacją AKT1, niż pacjentów z mutacją PTEN.

Podgrupa z mutacją AKT1:

- Pacjenci nieleczeni FULV: mediana PFS = 5,6 miesięcy (95% CI: 2; 14);
- Pacjenci leczeni FULV: mediana PFS = 5,0 miesięcy (95% CI: 2; 14).

Podgrupa z mutacją PTEN:

- Pacjenci nieleczeni FULV: mediana PFS = 2,6 miesięcy (95% CI: 1; 4);
- Pacjenci leczeni FULV: mediana PFS = 4,1 miesięcy (95% CI: 2; 7).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestranem stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu I fazy *FTIH*. Bezpieczeństwo terapii oceniano przez cały okres badania i do 28 dnia po zakończeniu leczenia w ramach badania.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W kohorcie pacjentów z mutacją AKT1 u 43% pacjentów konieczne było czasowe wstrzymanie dawkowania CAPI, u 9% redukcja dawki, a u 11% pacjentów konieczne było zakończenie leczenia z powodu AEs. U chorych z mutacją PTEN SAEs stwierdzono u 36% pacjentów, u 10% chorych SAEs uznano za związane ze stosowanym leczeniem kapiwasertybem.

W żadnej z kohort nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ani zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi.

W trakcie terapii CAPI+FULV AEs wystąpiły u wszystkich chorych z mutacją PTEN i 97,7% pacjentów z mutacją AKT1. Najczęstszymi AEs były: biegunka (64% u chorych z mutacją AKT1 i 68% u chorych z mutacją PTEN), nudności (52% i 45%), wymioty (25% i 29%), hiperglikemia (21% i 16%), zmęczenie (23% dla obu), zmniejszenie apetytu (32% i 13%), wysypka plamisto-grudkowa (23% i 16%). Spośród raportowanych AEs 55% u chorych z mutacją PTEN miało nasilenie 3 lub więcej. Najczęstszymi AEs o nasileniu 3 lub więcej były: wysypka plamisto-grudkowa (11% i 10%), biegunka (5% i 6%), nudności (5% i 3%).

Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku skojarzenia kapiwasertybu z fulwestrantem. Terapia skojarzona kapiwasertybem miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, a wszystkie obserwowane AEs były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa kapiwasertybu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

12 Dyskusja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, który wykazuje duże zróżnicowanie molekularne, warunkujące jego przebieg i sposób postępowania leczniczego (Krzemieniecki 2023). Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia choroby, typu i stopnia zaawansowania oraz szybkiego wdrożenia skutecznego leczenia. Do najważniejszych czynników mających znaczenie rokownicze zalicza się: wielkość guza, typ histologiczny raka i stopień jego złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych oraz liczba węzłów zajętych przerzutami, stan ER i PR, naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych, stan HER2, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (PTOK 2020).

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Chociaż w ostatnich dekadach dokonano postępów w zakresie terapii udostępnianych do leczenia zaawansowanego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego przeżywalność chorych w stadium IV po 4 latach wynosi jedynie 36%, a średni czas przeżycia wynosi 3 lata (Howlander 2018). Natomiast pacjenci ze zmianami w ścieżce sygnałowej PI3K/AKT/mTOR mogą doświadczać szybkiej progresji choroby i gorszych wyników klinicznych – w raku piersi HR-dodatnim nadaktywacja ścieżki sygnałowej PI3K/AKT/mTOR występuje u nawet 50% pacjentów (Martorana 2021, Stemke-Hale 2008, Vasan 2019, Mollon 2020, Mosele 2020). Zmiany w genie *PIK3CA* są związane ze skróceniem czasu od diagnozy do wystąpienia przerzutów w porównaniu z pacjentami bez tych zmian (Mosele 2020), a także z zwiększoną liczbą przerzutów do płuc (Gerratana 2021). Dodatkowo u chorych na raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego ze zmianami w genach *PIK3CA* i *PTEN* stwierdzano gorsze wyniki PFS i OS w porównaniu do pacjentów bez tych zmian (Mollon 2020). Zmiany w obrębie ścieżki sygnałowej sygnalizacyjnego PI3K/AKT/mTOR wpływają również na wyniki leczenia chorych. Przykładowo ich obecność może umożliwiać komórkom nowotworowym rozwinięcie oporności na terapię hormonalną (Huppert 2023, Paplomata 2014). W badaniach wykazano również, że pacjenci z obecną mutacją genu *PIK3CA* w porównaniu z pacjentami bez mutacji byli istotnie statystycznie mniej wrażliwi na stosowane leczenie z użyciem chemioterapii (Cho 2016).

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem na świecie i pomimo obecnych postępów w leczeniu, śmiertelność wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą pozostaje wysoka. Obecnie standardem opieki nad chorymi po progresji w trakcie/po terapii hormonalnej jest podjęcie diagnostyki molekularnej i wdrożenie leczenia celowanego. Poza alpelisybem, który w warunkach polskich jest dostępny dla pacjentów ze zmianami *PIK3CA*, opcje leczenia celowanego dla pacjentów ze zmianami w obrębie różnych części

ścieżki sygnałowej AKT są bardzo ograniczone i *de facto* sprowadzają się do zastosowania terapii zalecanych w populacji ogólnej, bez potwierdzonych zmian molekularnych tj. hormonoterapii. Należy przy tym zauważyć, że opcje leczenia takie jak alpelisyb wiążą się z poważnymi obawami dotyczącymi ich toksyczności. Dodatkowo wytyczne kliniczne wskazują, że terapia skojarzona alpelisyb z fulwestrantem może powodować szereg zdarzeń niepożądanych, w tym związanych ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii (ASCO 2024a), a decyzja o podjęciu leczenia powinna uwzględniać obecność istniejącej cukrzycy i wyjściowe HbA1c (ABC 2024). Ponadto alpelisyb może być stosowany tylko u pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Istnieje więc niezaspokojona potrzeba udostępnienia pacjentom polskim nowych opcji leczenia, które nie tylko wydłużą czas skutecznej terapii poprzez przedłużenie wrażliwości na hormonoterapię. Terapia skojarzona kapiwasertybem z fulwestrantem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR i reprezentuje nowy mechanizm działania na guzy, których progresja jest zależna od sygnalizacji poprzez ten szlak.

Celem raportu jest ocena skuteczności 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.

Zaplanowano porównanie ocenianej interwencji z istniejącym, refundowanym leczeniem. W populacji ze zmianami w genie *PIK3CA* jako właściwy komparator wskazano alpelisyb z fulwestrantem, który jest obecnie dostępny dla pacjentów w ramach programu lekowego. 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 ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych, zidentyfikowano dwa badania kliniczne z randomizacją, oceniające kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV), w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z nawrotem lub progresją w trakcie lub po terapii hormonalnej inhibitorem aromatazy – badania *CAPItello-291* oraz *FAKTION*. Komparatorem w obu badaniach był fulwestrant (PBO+FULV). Brak było natomiast badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianego leku z wybranym

komparatorem – alpelisybem (w skojarzeniu z fulwestrantem). Odnaleziono jednak badanie z randomizacją *SOLAR-1*, w którym porównywano terapię alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (ALPE+FULV) w porównaniu z samym fulwestrantem (PBO+FULV). Badanie *SOLAR-1* umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego i porównanie tych dwóch terapii. Ponadto odnaleziono prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie I fazy *FTIH*, w których oceniano terapię skojarzoną kapiwasertybem z fulwestrantem u chorych leczonych wcześniej [lub nie] fulwestrantem.

Badania *CAPitello-291* i *FAKTION* są kluczowymi badaniami klinicznymi oceniającymi skuteczność kapiwasertybu w połączeniu z fulwestrantem względem terapii fulwestrantem na podstawie analizy wpływu leczenia na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz inne kluczowe wskaźniki kliniczne. Badania były próbami bardzo dobrej jakości (maksymalne 5 punktów w skali Jadad), z podwójnym zaślepieniem utrzymywanym za pomocą dopasowanego placebo. W badaniach założono hipotezę *superiority* – badano korzyść kliniczną wynikającą z dodania kapiwasertybu do standardowej terapii fulwestrantem. Były to wielośrodkowe próby finansowane przez AstraZeneca.

Do badania *CAPitello-291* włączono i poddano randomizacji 708 pacjentów w ramach populacji ogólnej, natomiast badanie *FAKTION* oceniało 140 pacjentów populacji ogólnej (w obu – z obecnymi mutacjami ścieżki sygnałowej AKT oraz bez zmiany). Populację docelową raportu stanowili chorzy z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT. W badaniu *CAPitello-291* mutacje takie wykryto u 289 pacjentów (40,8% populacji ogólnej), N=155 w grupie CAPI+FULV i N=134 w PBO+FULV. W badaniu *FAKTION*, po opublikowaniu analizy pierwotnej, zaplanowano przeprowadzenie dodatkowej diagnostyki zmian genetycznych, wykorzystując dostępne próbki pochodzące od pacjentów włączonych do badania. Ocena mutacji wykonywana była więc za pomocą różnych metod i na tej podstawie wyróżniono trzy podgrupy ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT. Grupą najbardziej odpowiadającą chorym z badania *CAPitello-291* w badaniu *FAKTION* była podgrupa z mutacją ścieżki sygnałowej AKT wykrytą w rozszerzonej diagnostyce (*expanded pathway-altered subgroup*), 76 pacjentów (54% populacji ogólnej), N=39 w grupie CAPI+FULV i N=37 w grupie PBO+FULV, ale w raporcie przedstawiono wyniki również dla pozostałych podgrup – pacjentów z mutacjami wykrytymi za pomocą NGS (*NGS-identified pathway-altered subgroup*) oraz pacjentów z mutacjami wykrytymi zgodnie z oryginalnym planem diagnostycznym (*original pathway-altered subgroup*).

Populacje chorych uczestniczących w obu badaniach były zbliżone do siebie, dzięki dość spójnym kryteriom selekcji. 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 spójne ze sobą.

W obu badaniach przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym w *CAPitello-291* punkt ten rozpatrywany był w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z mutacją w genach PIK3CA/AKT1/PTEN jako równorzędna pierwszorzędowa ocena, natomiast w *FAKTION* wyniki u chorych z wybranymi mutacjami genów wpływających na aktywność ścieżki sygnałowej AKT stanowiły analizę dodatkową. W obydwu badaniach wykazano korzystny wpływ terapii CAPI+FULV na wydłużenie PFS, ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w tej grupie, w porównaniu do grupy PBO+FULV. Wyniki te potwierdzono we wszystkich wariantach przeprowadzonych metaanaliz danych z obu badań – bez względu od wykorzystanych w obliczeniach danych z badania *FAKTION* (pierwsza czy druga data odcięcia danych, podgrupa chorych ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT wykrywaną za pomocą różnych metod diagnostycznych), hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie mniejszy u chorych otrzymujących terapię skojarzoną CAPI+FULV, niż u pacjentów leczonych samym fulwestrantem (PBO+FULV). Analiza PFS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji centralnej, stanowiąca dodatkowy punkt końcowy, potwierdziła istotnie statystycznie większą skuteczność CAPI+FULV, w porównaniu do terapii kontrolnej, w wydłużaniu PFS.

Autorzy badania *CAPitello-291* przeprowadzili analizę wpływu lokalizacji mutacji w poszczególnych genach kodujących białka należące do ścieżki sygnałowej AKT na skuteczność porównywanych interwencji, wyodrębniając podgrupy chorych z mutacjami w genach AKT1, PIK3CA i/lub PTEN. Wyniki wszystkich analiz w podgrupach wyróżnionych na podstawie konkretnych mutacji wskazywały na większą korzyść ze stosowania CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV, a w większości przypadków były również znamienne statystycznie (w przypadkach gdy wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej, prawdopodobnie wynikało to ze zbyt małej liczebności danej podgrupy). W badaniu tym przeprowadzono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonej populacji

– dla każdej wyróżnionej podgrupy wykazano liczbowo większą skuteczność CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu i w większości przypadków również istotną statystycznie. Przede wszystkim należy zaznaczyć, że wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 nie wpływało niekorzystnie na skuteczność terapii CAPI+FULV, która była statystycznie znacznie większa niż w przypadku PBO+FULV w zakresie wydłużania PFS, a oszacowany hazard względny był bardzo zbliżony do wyniku w całej populacji ze zmianą ścieżki sygnałowej AKT.

Analiza wpływu terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem na przeżycie całkowite wykazała liczbową przewagę nad terapią fulwestrantem. W badaniu *CAPItello-291* uzyskane wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej, podobnie jak w analizie pierwotnej badania *FAKTION*, w którym jednak w dłuższym okresie obserwacji w uaktualnionej analizie (po raportowaniu większej liczby zdarzeń), zaobserwowane różnice między grupami uzyskały istotność statystyczną. Należy tu zaznaczyć, że wyniki były istotne statystycznie na korzyść kapiwasertybu w każdej z wyróżnionych podgrup chorych z mutacją ścieżki sygnałowej AKT wykrywaną na podstawie różnych metod diagnostycznych. W przeprowadzonych własnych obliczeniach metaanaliz danych w tych dwóch badań wykazano statystycznie znaczne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych CAPI+FULV względem terapii PBO+FULV.

Ponadto w badaniach tych wykazano, że terapia skojarzona kapiwasertybem z fulwestrantem istotnie statystycznie zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do terapii fulwestrantem (ocena wykonywana wśród pacjentów z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST). Dodatkowo w badaniu *CAPItello-291* odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR) i wydłużenie czasu do drugiej progresji choroby (PFS2) i czasu do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC) w grupie CAPI+FULV w porównaniu do PBO+FULV.

Ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem prowadzono jedynie w badaniu *CAPItello-291* na podstawie zwalidowanych kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23 wypełnianych przez pacjentów – oceniano średnią zmianę wyniku punktowego w czasie oraz czas do pogorszenia (TTD). Analiza średniej zmiany wyniku punktowego GHS/QoL EORTC QLQ-C30 w trakcie terapii CAPI+PBO nie wykazała istotnych klinicznie zmian (MCID = 10 pkt), nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie wielkości tych zmian. Natomiast w przypadku oceny czasu do pogorszenia się jakości życia (zdefiniowanego jako utrzymujące się zmniejszenie wyniku uzyskanego w analizowanym kwestionariuszu o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej) wykazano znaczne statystycznie wydłużenie TTD w grupie CAPI+FULV względem grupy kontrolnej.

Profil bezpieczeństwa terapii kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem wskazywał, że biegunka i wysypka są najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, a częstość zakończenia leczenia z powodu AEs jest stosunkowo niska. Należy podkreślić fakt, że częstość występowania oraz nasilenie zapalenia jamy ustnej i hiperglikemii (zdarzeń często występujących podczas terapii innymi lekami celowanymi na szlak PI3K-AKT-PTEN) była bardzo niska podczas terapii kapiwasertybem. Ogółem, u chorych leczonych terapią skojarzoną kapiwasertybem z fulwestrantem częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa niż w grupie kontrolnej, gdzie fulwestrant podawano z placebo – taki trend jest oczekiwany w badaniach z lekiem ukierunkowanym dodanym do terapii endokrynologicznej. Zgłaszane działania niepożądane w badaniach były zgodne z profilem bezpieczeństwa kapiwasertybu i jego mechanizmem działania. Profil bezpieczeństwa fulwestrantu jest dobrze znany, a działania niepożądane zgłaszane w badaniach były z nim zgodne. Ogółem profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania *CAPItello-291* był porównywalny do toksyczności obserwowanej w populacji pacjentów z mutacją w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* z tej próby.

W badaniu I fazy *FTIH* nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku skojarzenia kapiwasertybu z fulwestrantem. Terapia skojarzona kapiwasertybem miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, a wszystkie obserwowane AEs były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa kapiwasertybu. Odnotowano skuteczność takiej terapii u wysoce przeleczonych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, ER-dodatnim, HER2-ujemnym, z obecnymi mutacjami *AKT1* lub *PTEN*.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię kapiwasertybem z alpelisybem (obie w skojarzeniu z fulwestrantem) w docelowej populacji pacjentów, przeprowadzono porównanie pośrednie tych dwóch terapii przez wspólny komparator, którym była terapia samym fulwestrantem, będąca komparatorem w odnalezionych badaniach z randomizacją – *CAPItello-291*, *FAKTION* dla CAPI+FULV oraz *SOLAR-1* po stronie ALPE+FULV. Porównanie pośrednie zaplanowano w ramach najważniejszych punktów końcowych raportowanych w analizowanych badaniach: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jakości życia oraz bezpieczeństwa. Z uwagi na niewielką liczbę analizowanych badań (3 próby kliniczne) oraz tylko jeden element pośredni (terapia fulwestrantem), obliczenia porównania pośredniego przeprowadzono metodą Buchera. Przeżycie wolne od progresji choroby było głównym punktem końcowym we wszystkich badaniach. Ze względu na wskazanie dla stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów ze zmutowanym genem *PIK3CA*, z badania *SOLAR-1* analizowano skuteczność kliniczną w takiej podgrupie. W badaniu *FAKTION* dysponowano jedynie danymi dla ogólnie pacjentów ze zmutowanymi genami ścieżki

AKT, natomiast w badaniu *CAPItello-291* – zarówno danymi u chorych ze zmutowanymi genami ścieżki AKT, jak i danymi w podgrupie chorych z konkretnie mutacją genu *PIK3CA*. Analiza PFS była więc przeprowadzona w dwóch wariantach – metaanaliza danych z badań *CAPItello-291* oraz *FAKTION* w populacji chorych z mutacją ścieżki sygnałowej AKT i wynik pośrednio vs badanie *SOLAR-1*, oraz dane z badania *CAPItello-291* dla podgrupy *PIK3CA* vs badanie *SOLAR-1*. W przypadku oceny OS oraz ORR po stronie kapiwasertybu dysponowano jedynie danymi dla ogólnie populacji ze zmutowaną ścieżką AKT, więc analizę tych punktów końcowych wykonano metaanalizując dane obu badań i zestawiając wynik metaanalizy z wynikami badania *SOLAR-1*. Z kolei dla oceny jakości życia dostępny był wynik czasu do pogorszenia GHS/QoL dla pacjentów z mutacjami ścieżki sygnałowej AKT badania *CAPItello-291*, natomiast w badaniu *FAKTION* w ogóle nie przeprowadzono oceny jakości życia. Z uwagi na charakter oceny bezpieczeństwa (spodziewany brak zależności toksyczności leczenia od obecności mutacji warunkujących jego skuteczność) oraz fakt, że ocena ta w analizowanych badaniach była wykonywana w populacji osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia, analizę bezpieczeństwa poszerzono i nie wymagano wyników w podgrupie pacjentów z mutacją ścieżki sygnałowej AKT.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny skuteczności pomiędzy terapią CAPI+FULV a ALPE+FULV. Uzyskane wyniki wskazywały na co najmniej podobną skuteczność obu schematów leczenia w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby oraz wydłużania życia leczonych pacjentów. Również w przypadku oceny częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, obydwa schematy charakteryzowały się podobną skutecznością. Podobnie, leczenie zarówno schematem CAPI+FULV, jak i ALPE+FULV nie różniło się znamienne we wpływie na jakość życia zależną od zdrowia.

W zakresie oceny bezpieczeństwa porównywano częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, oraz zdarzeń prowadzących do zakończenia stosowanego leczenia. Porównywano również poszczególne zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane w badaniach. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAPI+FULV a ALPE+FULV w ryzyku względnym wystąpienia poszczególnych rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych, ale wyniki oceny różnicy ryzyka w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych mogą wskazywać na potencjalnie bardziej korzystny profil bezpieczeństwa kapiwasertybu. Podsumowując, pomimo różnic w mechanizmie działania i specyficznym profilu bezpieczeństwa obu leków nie wykazano różnic w ocenie częstości poszczególnych działań niepożądanych.

Udostępnienie finansowania produktu leczniczego Truqap® dorosłym pacjentom 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 będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne polskiej populacji.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- 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.

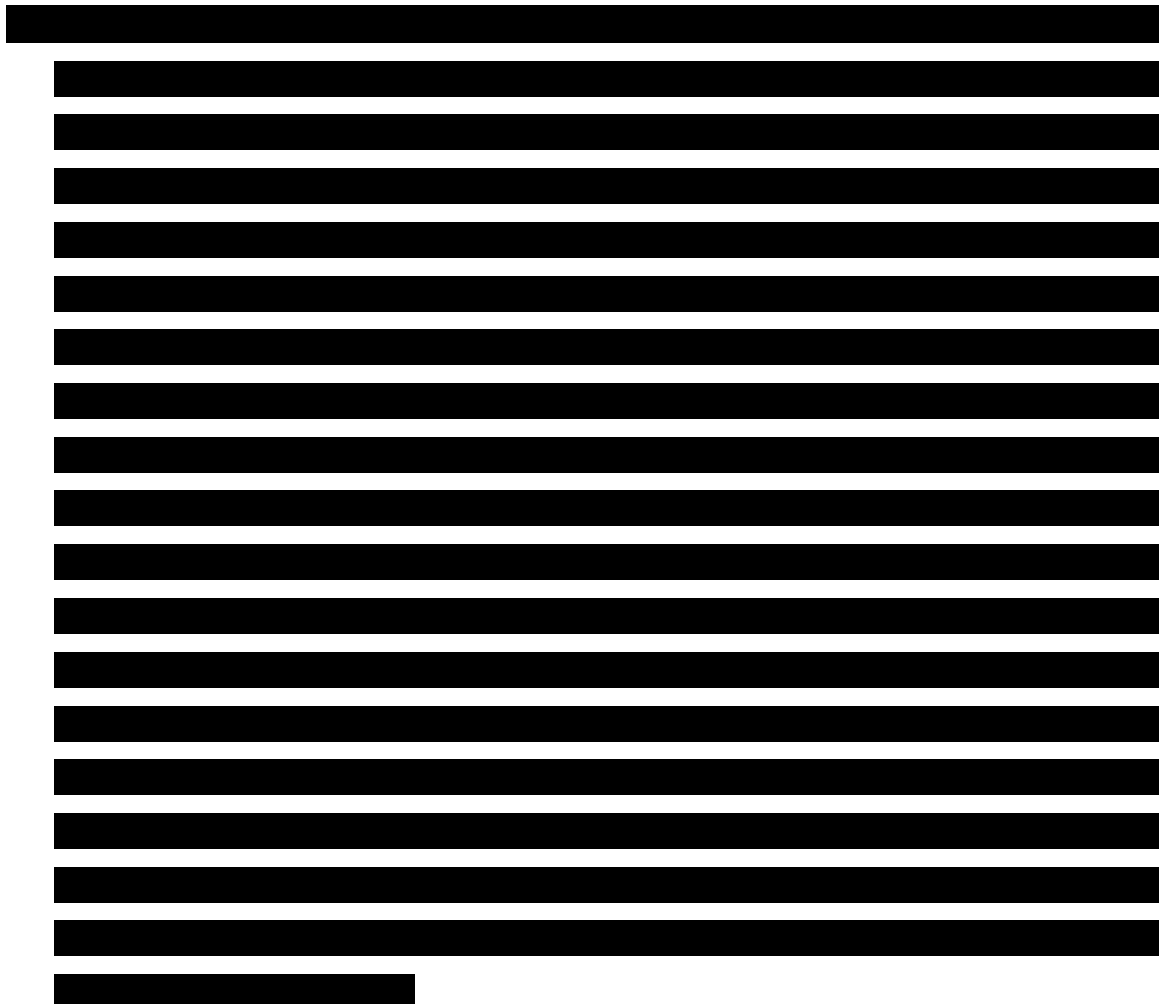
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- 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%). Czynniki te mogą 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 zastosowanie 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 O47R 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 inhibitarami 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.

Ograniczenia odnalezionych badań

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, 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 O47R 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 wyłącznie 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 opisaney 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 *CAPitello-291*, co pozwoliło na uwzględnienie danych dotyczących jakości życia według pacjentów.

Badanie *CAPitello-291*

- 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).

Badanie I fazy *FTIH*

- Badanie *FTIH* nie miało formalnej mocy badawczej pozwalającej na porównanie skuteczności leczenia terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem w podgrupach osób wcześniej nieleczonych fulwestrantem i tych, które były nim wcześniej leczone.
- Pomimo rozpoczęcia badania *FTIH* w 16 ośrodkach na całym świecie, rzadkość występowania mutacji *AKT1^{E17K}* doprowadziła do powolnego naboru (22 miesiące na włączenie 44 pacjentów do kohorty poddanej leczeniu skojarzonemu CAPI+FULV), pomimo wdrożenia centralnego skryningu metodą BEAMing w osoczu, oprócz testów lokalnych. W przypadku mutacji *PTEN*, rzadkość mutacji spowodowała na tyle wolną rekrutację pacjentów wcześniej leczonych fulwestrantem, że pomimo długiego okresu (około 29 miesięcy) nie udało się włączyć zaplanowanej wielkości populacji (włączono tylko 12 pacjentów).
- Różnice w wyjściowej charakterystyce włączonej populacji mogły mieć wpływ na obserwowane różnice skuteczności pomiędzy chorymi leczonymi wcześniej fulwestrantem (obserwowano większą skuteczność terapii CAPI+FULV) a pacjentami nie przyjmującymi wcześniej fulwestrantu (podgrupa o gorszym rokowaniu – na podstawie uzyskanych wyników).
- W badaniu *FTIH* w podgrupie z mutacją *PTEN* włączono 3 (9,7%) pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim [1 (8%) spośród chorych wcześniej nieleczonych fulwestrantem i 2 (11%) spośród chorych leczonych wcześniej fulwestrantem];
- W badaniu *FTIH* w podgrupie z mutacją *PTEN* oraz w podgrupie z mutacją *AKT1* wśród chorych wcześniej nieleczonych fulwestrantem nie wszyscy stosowali wcześniej terapię hormonalną, o czym świadczy wynik mediany i zakresu dotyczący liczby wcześniejszych schematów terapii przeciwnowotworowych przedstawiony w tabeli z charakterystyką wyjściową populacji: w podgr. *PTEN* mediana 2 (zakres: 0-4) – czyli przynajmniej jeden pacjent nie stosował wcześniej terapii hormonalnej, a to stanowi prawie 10% danej podgrupy; w podgr. *AKT1* mediana 1 (zakres: 0-4) – czyli przynajmniej jeden pacjent nie stosował wcześniej terapii hormonalnej.

14 Wnioski końcowe

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem na świecie, a postać z obecnymi zmianami na ścieżce sygnałowej PI3K/AKT/mTOR charakteryzuje się gorszym rokowaniem, m.in. ze względu na szybką progresję i gorsze wyniki kliniczne. Zmiany w genie *PIK3CA* są związane ze skróceniem czasu od diagnozy do wystąpienia przerzutów. Ponadto zmiany w obrębie ścieżki sygnałowej sygnalizacyjnego PI3K/AKT/mTOR wpływają również na wyniki leczenia chorych – ich obecność może umożliwiać komórkom nowotworowym rozwinięcie oporności na terapię hormonalną, tacy pacjenci są również mniej wrażliwi na leczenie z użyciem chemioterapii. Śmiertelność wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą pozostaje wysoka. Obecnie wśród 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, standardem opieki jest podjęcie diagnostyki molekularnej i wdrożenie leczenia celowanego. Poza alpelisybem, który w warunkach polskich jest dostępny dla pacjentów ze zmianami *PIK3CA*, opcje leczenia celowanego dla pacjentów ze zmianami w obrębie różnych części ścieżki sygnałowej AKT są bardzo ograniczone i *de facto* sprowadzają się do zastosowania terapii zalecanych w populacji ogólnej, bez potwierdzonych zmian molekularnych tj. hormonoterapii. Należy przy tym zauważyć, że opcje leczenia takie jak alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem wiążą się z poważnymi obawami dotyczącymi ich toksyczności, a terapia może powodować szereg zdarzeń niepożądanych, w tym związanych ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii. Istnieje więc niezaspokojona potrzeba udostępnienia pacjentom polskim nowych opcji leczenia. Terapia skojarzona kapiwasertybem z fulwestrantem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR i reprezentuje nowy mechanizm działania na guzy, których progresja jest zależna od sygnalizacji poprzez ten szlak.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego z metaanalizą wykazała, że terapia skojarzona kapiwasertybem z fulwestrantem w porównaniu do samego fulwestrantu istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża przeżycie całkowite pacjentów. Terapia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem wykazywała akceptowalny, zgodny z oczekiwanym profil bezpieczeństwa, nie wpływając na pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia.

15 Załączniki

15.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

15.1.1 Badanie CAPItello-291

Tabela 72. Ocena badania CAPItello-291 przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CAPItello-291	
Oceniane porównanie	CAPI+FULVS vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	PFS (ocena badacza)	
	OS	
	ORR	
	PROs	
	PFS2	
		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	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)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów przydzielano do grup przy użyciu interaktywnego systemu IWRS
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu utrzymywano zaślepienie podawanych interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepieniu podlegali uczestnicy, badacze, personel ośrodka badawczego, sponsor, aż do momentu odblokowania bazy danych
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz	
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT	
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak	
Brakujące dane dla punktów końcowych			
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	PFS (ocena badacza)	analiza punktu końcowego w populacji z mutacją ścieżki sygnałowej AKT; niewielki odsetek (0,8%) chorych utraconych z obserwacji w całej populacji badania
		OS	analiza punktu końcowego w populacji ogólnej (ITT); niewielki odsetek (0,8%) chorych utraconych z obserwacji w całej populacji badania
		ORR	
		PROs	
		PFS2	
	Bezpieczeństwo		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
Pomiar punktu końcowego			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS (ocena badacza)	metoda pomiaru punktu końcowego wg kryteriów RECIST
		OS	obiektywny punkt końcowy
		ORR	metoda pomiaru punktu końcowego wg kryteriów RECIST
		PROs	metoda pomiaru punktu końcowego na podstawie zwalidowanych kwestionariuszy oceniających HRQoL
		PFS2	metoda pomiaru punktu końcowego na podstawie kryteriów RECIST
	Bezpieczeństwo	AEs zgłaszane przez pacjentów, ale także ocena przez badaczy, a także na podstawie badań	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	jednakowa metoda pomiaru punktu końcowego dla obu grup	
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	PFS (ocena badacza)	ocena punktu końcowego była wykonywana przez badacza nieświadomego przydzielonej interwencji (utrzymywane zaślepienie)
		OS	
		ORR	
		PROs	
		PFS2	
	Bezpieczeństwo		
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej
Ogółem		
Niskie		

15.1.2 Badanie FAKTION

Tabela 73. Ocena badania *FAKTION* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FAKTION	
Oceniane porównanie	CAPI+FULVS vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	PFS (ocena badacza)	
	OS	
	ORR	
	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	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)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów przydzielano do grup przy użyciu interaktywnego systemu IWRS

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów zbalansowana między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu utrzymywano zaślepienie podawanych interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepieniu podlegali uczestnicy, badacze, personel ośrodka badawczego, sponsor, aż do momentu odblokowania bazy danych
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Zastosowano analizę ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	PFS (ocena badacza) analiza punktu końcowego w populacji z mutacją ścieżki sygnałowej AKT; 10% chorych z grupy CAPI+FULV utracono z obserwacji dla PFS (cenzorowani), w porównaniu do braku takich pacjentów w grupie kontrolnej
		OS analiza punktu końcowego w populacji z mutacją ścieżki sygnałowej AKT; 7,7% chorych z grupy CAPI+FULV utracono z obserwacji dla OS (cenzorowani), w porównaniu do 5,4% w grupie kontrolnej
		ORR analiza punktu końcowego w populacji z mutacją ścieżki sygnałowej AKT; brak informacji o wielkości utraty chorych z obserwacji, ale prezentowane wyniki wskazują, że uwzględniono dane dla wszystkich chorych
		Bezpieczeństwo analiza punktu końcowego w populacji ogólnej (ITT); analiza wykonana w całej populacji włączonych pacjentów
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS (ocena badacza)
		metoda pomiaru punktu końcowego wg kryteriów RECIST
		OS
		obiektywny punkt końcowy
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	ORR
		metoda pomiaru punktu końcowego na podstawie kryteriów RECIST
		Bezpieczeństwo
		AEs zgłaszane przez pacjentów, ale także ocena przez badaczy, a także na podstawie badań laboratoryjnych
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	PFS (ocena badacza)
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	OS
		ORR
		Bezpieczeństwo
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza zgodna z protokołem badania i planem analizy statystycznej
Ogółem		
Niskie		

15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 74. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/ <u>nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
 Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
 ^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
 & pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.	2.7a.			-
T/PT	ND			Niskie
N/PN/BI	N/PN			Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI			Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej			-
Niskie	Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 80. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

15.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 83. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ▪ brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* ▪ dobrani w inny sposób ▪ brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad* ▪ spontaniczne raportowanie ▪ brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
▪ tak* ▪ nie
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
▪ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby* ▪ łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>)* ▪ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ▪ brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
▪ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* ▪ nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
▪ tak* ▪ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* ▪ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ▪ nie podano

Tabela 84. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób? ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu 2. Reprezentatywność grupy klinicznej ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu 3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej? ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny? ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu 2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? ▪ tak* ▪ nie 3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 85. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	RCTs
			Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT) do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2.6 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 –

bardzo. Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

15.2.7 Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23

QLQ BR23 to moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 ukierunkowany na ocenę jakości życia pacjentów z rakiem piersi. Składa się z 23 pytań dotyczących oceny postrzegania własnego ciała, funkcjonowania seksualnego, zadowolenia ze współżycia seksualnego, przyszłych perspektyw, a także oceny działań niepożądanych terapii systemowej, objawów ze strony raka piersi, objawów ze strony ramion (ang. *arm symptoms*), a także zaniepokojenia pacjenta dotyczącego utraty włosów w wyniku terapii. Odpowiedź udzielana jest na podstawie 4 stopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak danego objawu czy zaniepokojenia (odpowiedź „*not at all*”), natomiast 4 oznacza największy stopień nasilenia objawu czy zaniepokojenia, lub zgody z przedstawionym pytaniem (odpowiedź „*very much*”). Wyższy wynik kwestionariusza oznacza pogorszenie jakości życia w przypadku oceny objawów oraz poprawę w przypadku oceny funkcjonowania (*EORTC 2020*).

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2

Tabela 86. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.

<i>Abushanab 2023</i>	<i>Shao 2024</i>	<i>Xu 2022</i>	<i>Zhang 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.	Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Włączono wyłącznie badania RCT, w celu zmniejszenia ryzyka stronniczości w poszczególnych badaniach i zwiększenia całościowej wiarygodności przeglądu.	Włączono wyłącznie badania RCT II lub III fazy, czego nie wyjaśniono	Włączono wyłącznie badania RCT II lub III fazy, czego nie wyjaśniono	Włączono wyłącznie prospective badania RCT II lub III fazy, czego nie wyjaśniono
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science, Cochrane, ScienceDirect (do 26 czerwca 2023). Nie podano słów kluczowych ani kwerend wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe.	Przeszukiwano bazę bibliograficzną PubMed, Embase, the European Society for Medical Oncology, the American Society of Clinical Oncology, the San Antonio Breast Cancer Symposium conference, i the Chinese Society of Clinical Oncology – między listopadem 2007, a listopadem 2022. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych.	Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase, the Cochrane Library, clinicaltrials.gov (do 23 listopada 2021) oraz konferencje American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, San Antonio Breast Cancer Symposium, Chinese Society of Clinical Oncology. Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Home-ClinicalTrials.gov (do listopada 2022). Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Nie zastosowano restrykcji językowych.
Wykonanie selekcji publikacji przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w

Abushanab 2023	Shao 2024	Xu 2022	Zhang 2023
pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo związaną charakterystykę włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo związaną charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]			
SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podano źródła finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz nie podano źródeł finansowania przeglądu, ale zadeklarowano brak konfliktów interesów wynikających z zależności finansowych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz nie podano źródeł finansowania przeglądu, ale zadeklarowano brak konfliktów interesów wynikających z zależności finansowych
NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

CAPitello-291 [NCT04305496]

- Turner 2023** 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. Capi-vasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(22):2058-2070. DOI:10.1056/NEJMoa2214131
- Oliveira 2024** Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Toi M, Jhaveri K, Krivorotko 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. Capi-vasertib 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. doi:10.1016/S1470-2045(24)00373-5
- Rugo 2024** Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Jhaveri KL, Krivo-rotko 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. Capi-vasertib 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. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103697
- Howell 2024 (donie- sienie konferen- cyjne)** Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Murillo SM, Okera M, Park Y, Sohn JH, Toi M, Tokunaga E, Zhukova L, Lloyd A, De Bruin E, Egile C, D'Cruz C, Turner N. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: ex- ploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPitello-291 trial. *Cancer Res* 2024; 84(9). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS23-PS17-03
- Oliveira 2023 (donie- sienie konferen- cyjne)** Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, Hu X, Jhaveri K, Loibl S, Morales S, Okera M, Park YH, Sohn J, Tokunaga E, Zhukova L, Wadsworth I, Schiavon G, Foxley A, Turner N. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase in- hibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Subgroup analyses from the phase III CAPitello-291 trial. *ESMO Open* 2023; 8(1). DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101376
- Rugo 2024a (donie- sienie konferen- cyjne)** 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 in- hibitor (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. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103205

FAKTION [NCT01992952]

- Jones 2020** 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 metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, ran- domised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3):345-357. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30817-4
- Howell 2022** 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,

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- 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 cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(7):851-864. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00284-4
- Jones 2022 (doniesienie konferencyjne)** Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale CJ, Bezcny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, De Bruin E, Schiavon G, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): Overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(16). Ab#1005

Badanie jednoramienne bez randomizacji [NCT01226316]

- Smyth 2020** Smyth LM, Batist G, Meric-Bernstam F, Kabos P, Spanggaard I, Lluch A, Jhaveri K, Varga A, Wong A, Schram AM, Ambrose H, Carr TH, de Bruin EC, Salinas-Souza C, Foxley A, Hauser J, Lindemann JPO, Maudsley R, McEwen R, Moschetta M, Nikolaou M, Schiavon G, Razavi P, Banerji U, Baselga J, Hyman DM, Chandarlapaty S. Selective AKT kinase inhibitor capivasertib in combination with fulvestrant in PTEN-mutant ER-positive metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7(1):44. DOI:10.1038/s41523-021-00251-7
- Smyth 2021** Smyth LM, Tamura K, Oliveira M, Ciruelos EM, Mayer IA, Sablin MP, Biganzoli L, Ambrose HJ, Ashton J, Barnicle A, Cashell DD, Corcoran C, de Bruin EC, Foxley A, Hauser J, Lindemann JPO, Maudsley R, McEwen R, Moschetta M, Pass M, Rowlands V, Schiavon G, Banerji U, Scaltriti M, Taylor BS, Chandarlapaty S, Baselga J, Hyman DM. Capivasertib, an AKT Kinase Inhibitor, as Monotherapy or in Combination with Fulvestrant in Patients with AKT1 (E17K)-Mutant, ER-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(15):3947-3957. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3953

SOLAR-1 [NCT02437318]

- André 2019** André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(20):1929-1940. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
- Rugo 2020** Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, Jurado JC, Juric D, Mayer I, Ciruelos EM, Iwata H, Conte P, Campone M, 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. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.001
- André 2021** 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. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.011
- Ciruelos 2021** 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 Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1. *J Clin Oncol* 2021; 39(18):2005-2015. DOI:10.1200/JCO.20.01139

15.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Kalinsky K, Hong F, McCourt CK, Sachdev JC, Mitchell EP, Zwiebel JA, Doyle LA, McShane LM, Li S, Gray RJ, Rubinstein LV, Patton D, Williams PM, Hamilton SR, Conley BA, O'Dwyer PJ, Harris LN, Arteaga CL, Chen AP, Flaherty KT. Effect of Capivasertib in Patients With an AKT1 E17K-Mutated Tumor: NCI-MATCH Subprotocol EAY131-Y Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(2):271-278. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6741

Tokunaga E, Iwata H, Itoh M, Taira T, Toyama T, Mizuno T, Osaki A, Yanagita Y, Nakamura S, Nakamura R, Sambe T, Ozaki T, Schiavon G, Howell SJ, Toi M. Capivasertib and fulvestrant for patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: analysis of the subgroup of patients from Japan in the phase 3 CAPitello-291 trial. *Breast Cancer* 2024. DOI:10.1007/s12282-024-01640-z

Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kapiwasertybu w populacji chorych z guzami litymi, część pacjentów (15/35, 43%) miała HR+, HER2- raka piersi, ale nie podano ile osób z tej podgrupy otrzymywało kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem, nie podano również osobnych wyników dla poszukiwanej populacji docelowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania CAPitello-291 w podgrupie pacjentek z Japonii

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Abushanab 2023 Abushanab AK, Mousa MT, Mustafa MT, Qawaqzeh RA. The efficacy and safety of Capivasertib (AZD5363) in the treatment of patients with solid tumor: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(9):799-805. DOI:10.1080/14740338.2023.2218085

Brandão 2020 Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, Piccart M, de Azambuja E, Debiassi M, Lambertini M. Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis. *ESMO Open* 2020; 5(4). DOI:10.1136/esmoopen-2020-000842

Han 2020 Han Y, Wang J, Wang Z, Xu B. Comparative efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2020; 44(6). DOI:10.1016/j.crrprobcancer.2020.100606

Shao 2024 Shao H, Zhao M, Guan A-J, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. A network meta-analysis of efficacy and safety for first-line and second/further-line therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. *BMC Med* 2024; 22(1). DOI:10.1186/s12916-023-03238-2

Xu 2022 Xu H, Wang Y, Han Y, Wu Y, Wang J, Xu B. CDK4/6 inhibitors versus PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: An updated systematic review and network meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *Front Oncol* 2022; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.956464

Zhang 2023 Zhang T, Xie D, Ye X, Wang Y, Sun X, Zhao Q, Ren T. Addition of PI3K/AKT/mTOR inhibitors to fulvestrant for advanced HR+/HER2- breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2023; 19(20):1439-1450. DOI:10.2217/fon-2022-1220

15.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Luboff AJ, DeRemer DL. Capivasertib: A Novel AKT Inhibitor Approved for Hormone-Receptor-Positive, HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 2024;10600280241241531. DOI:10.1177/10600280241241531

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące farmakologię, skuteczność i bezpieczeństwo kapiwasertybu w leczeniu HR+, HER2- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z co najmniej jedną mutacją PIK3CA/AKT1/PTEN; w publikacji nie podano informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny, podano jedynie informację o przeszkanych bazach danych medycznych, jednak autorzy nie

przedstawili szczegółowych kryteriów włączenia/wykluczenia badań ani liczby trafień w wyszukiwaniu

Ludmir EB, McCaw ZR, Kim DH, Tian L, Wei LJ. Fulvestrant plus capivasertib for metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21(5):e233. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30228-X

Qureshi Z, Altaf F, Khanzada M, Zaheer Z, Fatima E, Bakhtiar M. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2024; 51:101114. DOI:10.1016/j.crrprobcancer.2024.101114

Zhang Y, Xu X, Yang K, Wang S, Zhang T, Hui F, Zheng F, Geng H, Xu C, Xun F, Xu Z, Wang C, Hou S, Song A, Ren T, Zhao Q. The efficacy and safety of PI3K and AKT inhibitors for patients with cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2024; 983:176952. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176952

Brak znamion przeglądu systematycznego - krótki komentarz do opublikowanego badania klinicznego

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie kapiwasertybu w leczeniu chorych z rakiem piersi (HR+, HER2-), ale autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)

Brak poszukiwanych wyników - opracowanie przedstawia metaanalizę sieciową dla porównania inhibitorów PI3K oraz AKT w populacji chorych z różnymi nowotworami; nie wyróżniono osobno wyników dla porównania kapiwasertybu z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie, w populacji chorych z HER2-, HR+ dodatnim rakiem piersi

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 października 2024 roku.

Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	breast cancer[all] OR "breast neoplasms"[mh]	531867
2	"capivasertib"[nm] OR "capivasertib"[all]	184
3	#1 AND #2	95
4	alpelisib[nm] OR alpelisib[all]	549
5	#1 AND #4	304
6	randomized controlled trial[pt]	624894
7	random allocation[mh]	107723
8	random*[tiab]	1566251
9	controlled[tiab]	1046820
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2306615
11	#5 AND #10	33
12	#3 OR #11	126

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 88. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('breast cancer'/de OR 'breast cancer'/exp) AND [embase]/lim	611465
2	'capivasertib'/exp AND [embase]/lim	951
3	#1 AND #2	415
4	'alpelisib'/exp AND [embase]/lim	2507
5	#1 AND #4	1295
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	697744
7	randomization:de AND [embase]/lim	78432
8	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1774844
9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1101009
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2408113
11	#5 AND #10	155
12	#3 OR #11	560

Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	breast cancer OR [mh "breast neoplasms"]	49774
2	capivasertib	72
3	#1 AND #2	49
4	alpelisib	147
5	#1 AND #4	121
6	#5 in Trials	120
7	#3 OR #6	168

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 CAPItello-291

Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CAPItello-291.

Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, równoległą grupą kontrolną, podwójnym zaślepieniem				
Zaślepienie	Podwójne				
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA		
Liczba ośrodków	Włączono 193 ośrodki w 19 krajach; 181 wzięło udział w randomizacji	Sponsor	AstraZeneca		
Okres obserwacji	DCO 15.08.2022; mediana FU 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.				
Oszacowanie wielkości próby	Oczekiwana liczba chorych poddanych skryningowi wynosi około 930 pacjentek, a około 700 pacjentek zostanie poddanych randomizacji, rozdzielonych po połowie do każdej z dwóch grup. Kohorta chińska będzie liczyć około 134 randomizowanych pacjentów, w tym wszystkich pacjentów z ośrodków w Chinach kontynentalnych i pacjentów z Tajwanu akredytowanych przez Krajową Administrację Produktów Medycznych (NMPA). Globalna rekrutacja zostanie zakończona po randomizacji około 700 pacjentów. Rekrutacja we wszystkich ośrodkach zostanie wówczas zamknięta, z wyjątkiem ośrodków z kohorty chińskiej, gdzie rekrutacja pacjentów będzie kontynuowana. Aby spełnić wymagane minimum 51% zrekrutowanych pacjentów wstępnie leczonych inhibitorami CDK4/6, rzeczywiste proporcje będą monitorowane w trakcie trwania badania. Selektywna rekrutacja pacjentów z wcześniejszym leczeniem inhibitorami CDK4/6 może zostać wdrożona w przypadku, gdy około 343 pacjentów, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów CDK4/6, zostanie zrandomizowanych. Można to osiągnąć za pośrednictwem systemu IWRS, ponieważ wcześniejsze hamowanie CDK4/6 jest czynnikiem stratyfikacji.				
	Badanie to miało na celu ocenę wpływu terapii CAPI na przeżycie bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Zaplanowano całkowitą wielkość populacji na 700 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy miał zostać przeanalizowany przy około 77% dojrzałości w całej populacji (gdy wystąpiło 542 zdarzeń progresji lub zgonu) oraz w populacji ze zmienionym szlakiem AKT (gdy wystąpiło 217 zdarzeń), przy założeniu, że 40% populacji badania będzie miało guzy ze zmienionym szlakiem AKT. Przyjmując prawdziwy współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wynoszący 0,64 w analizie przeżycia wolnego od progresji w obu populacjach, oszacowano, że badanie miałoby ponad 99% moc statystyczną, aby wykazać istotną różnicę na korzyść grupy kapiwasertyb-fulwestrant w całej populacji (przy dwustronnym p<0,035) i 91% mocy, aby wykazać istotną różnicę na korzyść grupy kapiwasertyb-fulwestrant w populacji ze zmienioną ścieżką AKT (przy dwustronnym p<0,05), z recyklingiem pozostałych 1,5% alfa.				
	Analiza PFS	Poziom istotności	N zdarzeń (zakładając 20% wskaźnik niepowodzeń testów)	Wartość krytyczna HR [odpowiadająca mediana PFS ^{a]}	Moc statystyczna (zakładając HR=0,64)
	PFS, analiza <i>interim</i> (pop. ogólna, zakładając 46% dojrzałość danych)	0,001	321	0,69 (7,9 mies.)	76%

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

PFS, analiza końcowa (podgrupy mutacji, zakładając 77% dojrzałość danych)	0,015	217 (174)	0,72 (7,6 mies.) [0,69 (8,0 mies.)]	80,4% (69,6%)
PFS, analiza końcowa (pop. ogólna, zakładając 77% dojrzałość danych)	0,039 ^b	542	0,84 (6,5 mies.)	>99%
	0,049 ^c	542	0,84 (6,5 mies.)	>99%

a – zakładając medianę PFS dla PBO+FULV równą 5,5 mies. i wykładniczy charakter PFS;

b – zakładając, że hipoteza zerowa (o braku różnic) dla końcowej analizy PFS w podgrupach z mutacjami nie zostanie odrzucona na poziomie $\alpha=0,015$, a obserwowany stosunek liczby zdarzeń między podgrupą mutacji a całą populacją wynosi 0,4;

c – zakładając, że hipoteza zerowa (o braku różnic) dla końcowej analizy PFS w podgrupie z mutacjami zostanie odrzucona na poziomie $\alpha=0,015$.

Analiza OS	Poziom istotności	N zdarzeń	Wartość krytyczna HR [krytyczna wartość mediany OS ^a]	Moc statystyczna (zakładając HR=0,74)
OS, analiza <i>interim</i> (pop. ogólna, zakładając 80% frakcji informacyjnej)	0,0158 ^b	394	0,78 (27,6 mies.)	58%
	0,0244 ^c	394	0,80 (27,2 mies.)	64%
OS, analiza końcowa (pop. ogólna)	0,0303 ^b	492	0,82 (26 mies.)	88%
	0,0429 ^c	492	0,83 (25,8 mies.)	90%

a – zakładając medianę OS dla PBO+FULV równą 23 mies. i rozkład OS zgodny z rozkładem Weibulla z $\beta=1,5$;

b – zakładając, że pozostały α po końcowej analizie PFS wynosi 0,035;

c – zakładając, że pozostały α po końcowej analizie PFS wynosi 0,05.

Analiza statystyczna

Analiza wyższości (*superiority*) schematu CAPI+FULV vs PBO+FULV w wydłużeniu PFS.

Analiza FAS (analiza obejmująca całą populację) używana jako podstawowa do raportowania danych dotyczących skuteczności i charakterystyk wyjściowych. FAS obejmuje wszystkich pacjentów poddanych randomizacji i analizowanych zgodnie z przypisanym leczeniem (ITT).

Analiza bezpieczeństwa prowadzona w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, z dostępnymi jakimikolwiek danymi dla po podaniu dawki; analiza zgodnie z otrzymanym leczeniem. Jeśli pacjent otrzyma ≥ 1 dawkę kapiwasertybu w analizie bezpieczeństwa zostanie uwzględniony w ramieniu kapiwasertybu.

Analiza głównego punktu końcowego – PFS w całej populacji – za pomocą stratyfikowanego testu log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacji, HR z 95% CI obliczany za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe oceniane jak główny punkt końcowy (PFS i OS) lub metodą Clopper-Pearson z dwustronnym 95% CI (ORR i CBR).

Celem uniknięcia błędu 1 rodzaju zostanie wdrożona procedura wielokrotnego testowania (MTP), obejmująca główne i drugorzędne punkty końcowe.

Analiza okresowa (*interim*) PFS zostanie przeprowadzona po zakończeniu randomizacji i raportowaniu około 321 zdarzeń PFS (46% dojrzałości) w całej populacji. Oczekuje się, że analiza okresowa (*interim*) OS zostanie przeprowadzona, gdy w całej populacji zostanie raportowanych około 394 zdarzeń OS [zgonów] (80% frakcji informacji). Końcowa [*final*] analiza PFS (główna – *primary*) zostanie przeprowadzona po osiągnięciu przez PFS około 77% dojrzałości (542 zdarzeń) w całej populacji. Końcowa analiza OS zostanie przeprowadzona, gdy w całej populacji zostanie raportowanych około 492 zdarzeń OS (70% dojrzałości).

Dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji zostaną podsumowane przy użyciu odpowiednich statystyk opisowych.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja *Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024*; doniesienia konferencyjne *Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023*; dokument *EPAR 2024*)

- PFS w populacji ITT w ocenie badacza – czas od randomizacji do daty progresji choroby wg RECIST v1.1, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Drugorzędowe punkty końcowe:

- PFS w podgrupie pacjentów z mutacjami genów PIK3CA/AKT/PTEN
- OS w populacji ITT – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- PFS2 w populacji ITT – czas od randomizacji do daty drugiej progresji choroby w trakcie kolejnej linii leczenia, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiegokolwiek 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) utrzymujących 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 jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, która data jest wcześniejsza
- Bezpieczeństwo w populacji ITT i podgrupach z mutacjami PIK3CA/AKT/PTEN

Eksploracyjne punkty końcowe:

- TFSC – czas od randomizacji do daty rozpoczęcia kolejnej chemioterapii po zakończeniu leczenia w ramach badania lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, która data jest wcześniejsza

Interwencja i komparatory

- **CAPI+FULV** – kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem
- **PBO+FULV** – placebo w skojarzeniu z fulwestrantem

Leczenie i czas leczenia:

Kapiwasertyb/placebo podawany doustnie (p.o.) 2x dziennie 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). Leki dostarczane w białych butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości. 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.) 2x 5 ml (250 mg/5 ml = łącznie 500 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. Lek dostarczany w postaci wstępnie napełnionej strzykawki.

Lek	Dawka początkowa	Poziomy redukcji dawki
Kapiwasertyb/Placebo	400 mg BID	Redukcja poziom 1: 320 mg BID Redukcja poziom 2: 200 mg BID
Fulwestrant	500 mg	Redukcja dawki nie jest dozwolona

Leczenie kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub na prośbę pacjentki o przerwanie leczenia.

W przypadku wystąpienia AEs związanych z leczeniem należy zastosować leczenie wspomagające wg uznania badacza lub czasowo wstrzymać podawanie leku, opóźnić kolejny cykl leczenia lub całkowicie zakończyć leczenie. Maksymalna przerwa w podawaniu CAPI/PBO wynosi 28 kolejnych dni w każdym cyklu leczenia lub między dwoma kolejnymi cyklami. Maksymalna przerwa w dawkowaniu CAPI/PBO wynosi 35 dni od planowanego podania FULV. Wszelkie dalsze opóźnienia podania CAPI/PBO

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPItello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

i/lub FULV muszą zostać zatwierdzone przez sponsora lub lekarza prowadzącego badanie. Po przerwie w leczeniu pacjent może wznowić leczenie w dniu/tygodniu cyklu, w którym je przerwał.

Jeśli kapiwasertyb/placebo zostanie przerwany z przyczyn innych niż progresja choroby, pacjentka może kontynuować przyjmowanie wyłącznie fulwestrantu według uznania badacza. Podobnie, jeśli fulwestrant zostanie przerwany z przyczyn innych niż progresja choroby, pacjentka może kontynuować przyjmowanie wyłącznie kapiwasertybu/placebo według uznania badacza.

Zabroniona zamiana (*cross-over*) z placebo na kapiwasertyb.

Dozwolone leczenie LHRH (zgodnie z lokalnymi wytycznymi).

Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby nie jest dozwolone.

Leczenie po zakończeniu badania

Po zamknięciu bazy danych pacjenci, którzy w opinii badacza nadal odnoszą korzyści kliniczne z leczenia, mogą nadal je otrzymywać do czasu progresji. Leczenie to będzie nadal dostarczane przez firmę AstraZeneca do czasu dostępności lokalnego komercyjnego dostawcy i programu refundacji lub programu wczesnego dostępu.

Przyczyny zakończenia leczenia

Zakończenie leczenia nie jest równoznaczne z zakończeniem udziału w badaniu. W przypadku zakończenia leczenia należy kontynuować obserwację zgodnie z planem.

- Obiektywna progresja choroby wg RECIT v1.1
- Kliniczna progresja choroby/pogorszenie choroby
- Nieprawidłowe rozpoczęcie leczenia
- Zajście w ciążę
- Choroba współistniejąca, która według oceny badacza wpłynie w znacznym stopniu na ocenę stanu klinicznego lub będzie przeciwwskazana do dalszego dawkowania
- Działania niepożądane lub nieakceptowalna toksyczność
- Ocena badacza, że kontynuowanie terapii nie jest już bezpieczne dla pacjenta lub nie leży w jego najlepszym interesie
- Prośba pacjenta
- Poważne nieprzestrzeganie protokołu badania według oceny badacza i/lub sponsora
- Kliniczna potrzeba terapii towarzyszącej lub pomocniczej (tj. terapii przeciwnowotworowej niesklasyfikowanej w protokole), która nie jest dozwolona w badaniu
- Ogólne lub specyficzne zmiany w stanie pacjenta, które według oceny badacza są niedopuszczalne do dalszego leczenia

Zgodność z leczeniem (*treatment compliance*):

Dane dotyczące dawkowania CAPI/PBO zbierane wraz z powodami pominięcia dawki. Pacjenci są zobowiązani do zwrotu butelek z lekiem, których liczba będzie zliczana i udokumentowana (dokumentowanie zużytego i niewykorzystanego leku).

Leczenie towarzyszące

Wszelkie leki lub szczepionki, w tym leki dostępne bez recepty lub na receptę, witaminy, i/lub suplementy ziołowe, które pacjent przyjmuje w momencie włączenia do badania lub podczas badania, muszą zostać odnotowane wraz z: powodami stosowania, datami podawania, w tym datami rozpoczęcia i zakończenia, informacjami o dawkowaniu, w tym dawka i częstotliwość.

Dozwolone leczenie towarzyszące

- Terapia przeciwwymiotna dla CAPI/PBO nie jest planowana, ale standardowa terapia przeciwwymiotna (w tym antagonist 5-HT₃) w razie potrzeby może być podawana (profilaktycznie i leczniczo) zgodnie ze standardami lokalnej praktyki ośrodka
- Terapia przeciwbiegunkowa w celu objawowego leczenia biegunki, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku toksyczności
- Erytropoetyna: pacjenci, którzy już otrzymują erytropoetynę w momencie skryningu, mogą ją kontynuować, pod warunkiem że otrzymują ją od ponad 1 miesiąca w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu. Profilaktycznego podawania erytropoetyny nie należy rozpoczynać w trakcie 1. cyklu badania, ale można je rozpocząć w trakcie lub po 2. cyklu
- Transfuzje krwi dozwolone w dowolnym momencie badania
[każda transfuzja krwi przed skryningiem musi być wykonana >14 dni przed oznaczeniem hemoglobiny podczas skryningu]
- Terapia bisfosfonianami lub denosumabem w leczeniu przerzutów do kości; jednak leki te muszą zostać rozpoczęte przed randomizacją. Modyfikacja schematu leczenia bisfosfonianami lub denosumabem wymaga zgody sponsora lub lekarza prowadzącego badanie
- Kortykosteroidy; należy jednak uważnie monitorować poziom elektrolitów i/lub glukozy ze względu na potencjalne zaburzenia metaboliczne związane z kortykosteroidami

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

- W razie konieczności rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej w trakcie przyjmowania badanego leku można podać heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) wg decyzji lekarza.
LMWH należy tymczasowo przerwać na 12 do 24 godzin przed każdym wstrzyknięciem fulwestrantu, a następnie wznowić po 12 do 24 godzinach (w zależności od konkretnego użytego LMWH). U tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko krwotoku, a badacz powinien zdecydować, czy ryzyko to jest przeważające nad możliwymi korzyściami z kontynuowania leczenia. Zaleca się stosowanie bezpośredniego ucisku na miejsce wstrzyknięcia u tych pacjentów.
- W przypadku stosowania leczenia przeciwplatekowego (kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, kłopidogrel itp.) może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia po wstrzyknięciu domięśniowym. Badacz powinien zdecydować, czy ryzyko to jest mniejsze niż potencjalne korzyści wynikające z kontynuowania leczenia. Zaleca się, aby u tych pacjentów stosować bezpośredni ucisk w miejscu wstrzyknięcia
- Opieka wspomagająca i inne leki, które są uważane za niezbędne dla bezpieczeństwa i dobrego samopoczucia pacjentki, mogą być podawane według uznania badacza i odnotowane w dokumentacji
- LHRH: Pacjentki przed menopauzą muszą rozpocząć jednoczesne leczenie agonistą LHRH ≥ 4 tygodnie przed dniem 1 cyklu 1, i muszą kontynuować leczenie agonistą LHRH przez cały okres trwania badania. Pacjenci płci męskiej mogą otrzymywać jednoczesne leczenie LHRH, jeśli badacz uzna to za stosowne
- Inne leki towarzyszące mogą być podawane zgodnie ze wskazaniami medycznymi. Szczegóły (w tym dawki, częstość, droga oraz daty rozpoczęcia i zakończenia) muszą zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta

Ograniczone leczenie towarzyszące

- Inne leki przeciwnowotworowe, inne leki będące w fazie badań i radioterapia, chociaż radioterapia paliatywna w miejscach ogniskowych jest dozwolona (pod warunkiem, że pole promieniowania obejmuje $<30\%$ szpiku i nie obejmuje całej miednicy lub kręgosłupa; progresja choroby w kościach musi zostać wykluczona za pomocą odpowiednich badań obrazowych)
- Należy unikać leków lub suplementów ziołowych, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami/induktorami CYP3A4, ponieważ mogą one zwiększać/zmniejszać ekspozycję, a tym samym wpływać na toksyczność/skuteczność kapiwasertybu
- Należy unikać leków, o których wiadomo, że są wrażliwe na hamowanie metabolizmu CYP3A4, CYP2C9 i/lub CYP2D6 i/lub transportu MATE1 lub OCT2, a które mają wąskie okno terapeutyczne, lub stosować je ostrożnie. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie, wymagane jest dodatkowe monitorowanie pod kątem objawów toksyczności związanych ze zwiększoną ekspozycją na substraty
- Pacjenci nie mogą przyjmować innych leków będących w fazie badań podczas badania
- Jednoczesne podawanie leków wydłużających odstępn QT jest ograniczone, chyba że jest to konieczne ze względu na leczenie pacjenta. W takim przypadku pacjenta należy uważnie monitorować.
- Pacjenci muszą zostać poinstruowani, aby nie przyjmowali żadnych leków, w tym suplementów ziołowych i dietetycznych, bez wcześniejszej konsultacji z badaczem

Populacja

Charakterystyka jednostki chorobowej

Kryteria włączenia

- 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 $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na ER w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$,
 - PG+ zdef. jako $\geq 1\%$ komórek guza barwiących się dodatnio na PR w badaniu IHC lub, jeśli nie jest dostępny żaden procent, wówczas wynik Allred IHC $\geq 3/8$; 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 $\leq 2/8$; lub nieznany status receptora progesteronowego, i
 - 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 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

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

- 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

Reprodukcja

- Kobiety przed i/lub po menopauzie oraz mężczyźni
 - Kobiety przed menopauzą (i okołomenopauzalne, tj. te, które nie spełniają kryteriów dla kobiet po menopauzie zdefiniowanych poniżej) mogą zostać włączone do badania, jeśli kwalifikują się do leczenia agonistą LHRH. Pacjentki muszą rozpocząć jednoczesne leczenie agonistą LHRH ≥ 4 tygodnie przed 1 dniem, 1 cyklu [C1D1] i muszą być gotowe kontynuować je przez cały okres trwania badania
 - Kobiety po menopauzie są definiowane jako:
 - o w wieku ≥ 60 lat, LUB
 - o w wieku < 60 lat i bez miesiączki przez ≥ 12 miesięcy po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych/chemioterapii/supresji jajników/tamoksyfenu lub podobnych. U tych pacjentek powinny również zostać potwierdzone stężenia estradiolu w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie, LUB
 - o udokumentowana nieodwracalna obustronna ooforektomia
- Pacjentki przed menopauzą z supresją jajników wywołaną agonistą LHRH powinny wyrazić zgodę na stosowanie 2 form wysoce skutecznych metod akceptowanej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie badania i przez 2 lata po podaniu ostatniej dawki fulwestrantu lub do 16 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później
- Pacjenci płci męskiej powinni stosować antykoncepcję barierową (tj. prezerwatywy) od czasu badania przesiewowego do 2 lat po ostatniej dawce fulwestrantu lub do 16 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później. Pacjenci płci męskiej, którzy chcą zostać ojcami w przyszłości, powinni zostać poinformowani o konieczności zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.
Należy zalecić partnerkom stosowanie akceptowanej antykoncepcji w trakcie udziału partnera w badaniu oraz przez 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki fulwestrantu lub do 16 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania kapiwasertybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później.

Pozostałe

- Zdolność do połknięcia doustnych leków

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

- Zdolność do wyrażenia świadomej, pisemnej zgody (ICF, z ang. *informed consent form*) na udział w badaniu
- Zgoda na opcjonalne badania genetyczne i/lub biomarkerowe przed pobraniem próbek – w przypadku odmowy nie wykluczana z innych aspektów badania

Stan zdrowia

- 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)
- 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 jakiegokolwiek dowody klinicznie aktywnej choroby śródmiąższowej płuc
- Jakiegokolwiek z poniższych kryteriów kardiologicznych:
 - Średni spoczynkowy skorygowany odstęp QT (QTc) >470 ms uzyskany z 3 kolejnych EKG
 - Jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG (np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok przedsionkowo-komorowy III stopnia)
 - Jakiegokolwiek czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia QTc lub ryzyko zdarzeń arytmicznych, takie jak niewydolność serca, hipokaliemia, skłonność do *torsade de pointes*, wrodzony zespół długiego QT, wywiad rodzinny w kierunku zespołu długiego QT lub niewyjaśniona nagła śmierć w wieku <40 lat lub jakiegokolwiek leczenie dodatkowe, o którym wiadomo, że wydłużają odstęp QT
 - Którykolwiek z następujących zabiegów lub stanów w ciągu ostatnich 6 miesięcy: pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka, stent naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca stopnia ≥ 2 wg NYHA
 - Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze – skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi <50 mmHg
 - Frakcja wyrzutowa serca poza instytucjonalnym zakresem normy lub <50% (w zależności od tego, która wartość jest wyższa), mierzona za pomocą echokardiogramu (lub skanowania akwizycji wielobramkowej [MUGA], jeśli echokardiogram nie może być wykonany lub jest niejednoznaczny)
- Klinicznie istotne zaburzenia metabolizmu glukozy zdefiniowane jako któreś z poniższych:
 - Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca typu 2 wymagająca leczenia insuliną
 - HbA1c $\geq 8,0\%$ (63,9 mmol/mol)
- Niedostateczna rezerwa szpiku kostnego lub czynność narządów wykazana przez którekolwiek z poniższych wartości laboratoryjnych:
 - Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) <1,5 $\times 10^9/l$
 - Liczba płytek krwi (PLT) <100 $\times 10^9/l$
 - Hemoglobina <9 g/dl (<5,59 mmol/l) [każda transfuzja krwi musi być wykonana >14 dni przed oznaczeniem hemoglobiny ≥ 9 g/dl ($\geq 5,59$ mmol/l)]
 - Aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) >2,5 $\times$ GGN przy braku wykazanych przerzutów do wątroby lub >5 $\times$ GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby
 - Bilirubina całkowita >1,5 $\times$ GGN (Pacjenci z potwierdzonym zespołem Gilberta mogą być włączeni do badania)

Kryteria wykluczenia

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonoależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

- Kreatynina $>1,5 \times$ GGN równocześnie z klirensiem kreatyniny <50 mL/min (mierzonym lub obliczanym według równania Cockcrofta i Gaulta); potwierdzenie klirensu kreatyniny jest wymagane tylko wtedy, gdy kreatynina jest $>1,5 \times$ GGN
- Według oceny badacza, jakiegokolwiek dowody ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowanego nadciśnienia, lub aktywnej infekcji, w tym wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C i wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV). Badania przesiewowe w kierunku chorób przewlekłych nie są wymagane
- Znane zaburzenia krzepnięcia, takie jak skaza krwotoczna, lub leczenie antykoagulantami uniemożliwiające domięśniowe wstrzyknięcia fulwestrantu lub LHRH (jeśli dotyczy)
- Oporne nudności i wymioty, zespół złego wchłaniania, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niemożność połknięcia sformułowanego produktu lub wcześniejsza znacząca resekcja jelit, lub inne schorzenie uniemożliwiające odpowiednie wchłanianie kapiwasertybu
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu stałego
- Znany zespół niedoboru odporności
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub nieaktywne składniki kapiwasertybu, fulwestrantu i agonistów LHRH (jeśli dotyczy, tj. jeśli w niniejszym badaniu wymagany jest równoczesny agonista LHRH) lub leki o podobnej strukturze chemicznej lub klasie do kapiwasertybu, fulwestrantu lub agonistów LHRH (jeśli dotyczy, tj. jeśli w niniejszym badaniu wymagany jest równoczesny agonista LHRH) w wywiadzie
- Dowody demencji, zmieniony stan psychiczny lub jakiegokolwiek stan psychiatryczny, który uniemożliwiałby zrozumienie lub wyrażenie świadomej zgody
- Jakiegokolwiek inna choroba, dysfunkcja metaboliczna, wynik badania fizykalnego lub wynik badania laboratoryjnego, który według opinii badacza budzi uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania badania leku, może wpłynąć na interpretację wyników, naraża pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia lub uniemożliwia uzyskanie świadomej zgody

Wcześniejsze/równoczesne leczenie

- > 2 linie terapii hormonalnej dla nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu.
Jeśli próba zmniejszenia stopnia zaawansowania miejscowo zaawansowanego guza za pomocą terapii hormonalnej została podjęta bez obecności przerzutowego raka piersi (neoadiuwantowa) i guz został operowany, nie liczy się to jako linia terapii dla ABC. Przeciwnie, jeśli guz pozostał nieoperacyjny, leczenie to powinno być uwzględnione jako linia terapii dla ABC. Adiuwantowa terapia hormonalna nie jest uważana za linię terapii dla ABC. Ponadto, zmiana leków w ramach jednej linii terapii w celu ustąpienia toksyczności przy braku progresji choroby NIE liczy się jako nowa linia terapii.
- > 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
 - Jakiegokolwiek 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
 - Jakiegokolwiek równoczesny lek, który może zakłócać bezpieczeństwo i skuteczność fulwestrantu, na podstawie informacji o przepisywaniu fulwestrantu i lokalnych wytycznych klinicznych

Wcześniejsze/równoczesne doświadczenie w badaniach klinicznych

- Wcześniejsza randomizacja w tym badaniu

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

- Udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku będącego w fazie badań (IMP) podanym w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy

Pozostałe

- Zaangażowanie w planowanie i/lub przeprowadzanie badania (dotyczy zarówno pracowników Astra-Zeneca, jak i personelu w miejscu prowadzenia badania)
- Ocena badacza, że pacjent nie powinien uczestniczyć w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, że pacjent będzie przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań badania
- Kobiety w ciąży (potwierdzone dodatnim wynikiem testu ciążowego) lub kobiety karmiące piersią

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Obecność mutacji, n (%)	Status ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych terapii ABC, n (%)	Status receptorów hormonalnych, n (%)	
Pop. ogólna	CAPi+FULV, N=355	59 (26-84)	287 (80,8%)	0: 224 (63,1%) 1: 131 (36,9%) 2: 0	0: 37 (10,4%) 1: 235 (66,2%) 2: 73 (20,6%) 3: 10 (2,8%) ER+, PgR+: 255 (71,8%) ER+, PgR-: 94 (26,5%) ER+, PgR?: 5 (1,4%)	
	PBO+FULV, N=355	58 (26-90)	260 (73,7%)	0: 241 (68,3%) 1: 111 (31,4%) 2: 1 (0,3%)	0: 52 (14,7%) 1: 208 (58,9%) 2: 77 (21,8%) 3: 16 (4,5%) ER+, PgR+: 246 (69,7%) ER+, PgR-: 103 (29,2%) ER+, PgR?: 4 (1,1%)	
Mut. PIK3CA/ AKT/PTEN	CAPi+FULV, N=155	58 (36-84)	130 (83,9%)	0: 93 (60,0%) 1: 62 (40,0%) 2: 0	0: 12 (7,7%) 1: 107 (69,0%) 2: 31 (20,0%) 3: 5 (3,2%) ER+, PgR+: 116 (74,8%) ER+, PgR-: 35 (22,6%) ER+, PgR?: 4 (2,6%)	
	PBO+FULV, N=134	60 (34-90)	105 (78,4%)	0: 97 (72,4%) 1: 36 (26,9%) 2: 1 (0,7%)	0: 20 (14,9%) 1: 79 (59,0%) 2: 29 (21,6%) 3: 6 (4,5%) ER+, PgR+: 101 (75,4%) ER+, PgR-: 31 (23,1%) ER+, PgR?: 2 (1,5%)	
		Status endokrynnny, n (%)	Liczba wcześniejszych terapii endokrynnnych ABC, n (%)	Wcześniejsze stos. inhibitora CDK4/6, n (%)	Wcześniejsze stos. CTH, n (%)	Umiejscowienie przerzutów, n (%)
Pop. ogólna	CAPi+FULV, N=355	Pierwotna oporność: 127 (35,8%) Wtórna oporność: 228 (64,2%)	0: 39 (11,0%) 1: 287 (80,8%) 2: 29 (8,2%)	neo-/adjuwant: 2 (0,6%) w ABC: 245 (69,0%)	neo-/adjuwant: 180 (50,7%) w ABC: 65 (18,3%)	tylko kości: 51 (14,4%) wątroba: 156 (43,9%) narządy wewn.: 237 (66,8%)
	PBO+FULV, N=355	Pierwotna oporność: 135 (38,2%) Wtórna oporność: 218 (61,8%)	0: 54 (15,3%) 1: 252 (71,4%) 2: 47 (13,3%)	neo-/adjuwant: 5 (1,4%) w ABC: 244 (69,1%)	neo-/adjuwant: 170 (48,2%) w ABC: 64 (18,1%)	tylko kości: 52 (14,7%) wątroba: 150 (42,5%) narządy wewn.: 241 (68,3%)
Mut. PIK3CA/ AKT/PTEN *	CAPi+FULV, N=155	Pierwotna oporność: 60 (38,7%) Wtórna oporność: 95 (61,3%)	0: 13 (8,4%) 1: 131 (84,5%) 2: 11 (7,1%)	neo-/adjuwant: 0 w ABC: 113 (72,9%)	neo-/adjuwant: 79 (51,0%) w ABC: 30 (19,4%)	tylko kości: 25 (16,1%) wątroba: 70 (45,2%) narządy wewn.: 103 (66,5%)
	PBO+FULV, N=134	Pierwotna oporność: 55 (41,0%) Wtórna oporność: 79 (59,0%)	0: 20 (14,9%) 1: 96 (71,6%) 2: 18 (13,4%)	neo-/adjuwant: 2 (1,5%) w ABC: 91 (67,9%)	neo-/adjuwant: 67 (50,0%) w ABC: 23 (17,2%)	tylko kości: 16 (11,9%) wątroba: 53 (39,6%) narządy wewn.: 98 (73,1%)

* 272/289 (94%) pacjentów miała tylko jedną wykrywalną mutację; 13/289 (4,5%) pacjentów miała współwystępujące mutacje PIK3CA i PTEN (CAPi+FULV: n=4, PBO+FULV: n=9), a 4/289 (1,4%) miała współwystępujące mutacje PIK3CA i AKT1 (CAPi+FULV: n=2, PBO+FULV: n=2) [dane z Howell 2024].

Wyjściowe różnice między grupami Podstawowe charakterystyki wyjściowe pacjentów w obu badaniach były dobrze zbalansowane między grupami.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/ AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja *Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024*; doniesienia konferencyjne *Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023*; dokument *EPAR 2024*)

Przepływ chorych Populacja ogólna [Mut. PIK3CA/ AKT/PTEN]	Skrining	Randomizacja (analiza skuteczności)	Otrzymanie leczenia (analiza bezpieczeństwa)	Kontynuacja leczenia w momencie DCO 15.08.2022		Zakończenie badania w momencie DCO	Kontynuacja badania w momencie DCO
				CAPI/PBO	FULV		
CAPI+FULV	901	355 (100%) [155]	355 [155]	63 (17,7%)	68 (19,2%)	105 (29,5%)	250 (70,4%)
PBO+FULV		353 (100%) [134]	350 [133]	43 (12,3%)	42 (12,0%)	137 (38,8%)	216 (61,2%)
Ogółem		708 [289]	705 (96,1%)	106 (13,6%)	110 (14,1%)	242 (34,2%)	466 (65,8%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	CAPI+FULV	PBO+FULV	HR (95%CI)
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna	N=355	N=353	
▪ Liczba zdarzeń	258	293	adjusted HR = 0,60 (0,51; 0,71), p<0,001
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,2 (5,5; 7,4)	3,6 (2,8; 3,7)	
PFS, ocena badacza, Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN	N=155	N=134	
▪ Liczba zdarzeń	121	115	adjusted HR = 0,50 (0,38; 0,65), p<0,001
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)	
PFS, ocena badacza, podgr. z guzami bez zmian ścieżki sygnałowej AKT, w tym nieznanym wyniku NGS (zgodnie z protokołem)	N=200	N=219	
▪ Liczba zdarzeń	137	178	adjusted HR = 0,70 (0,56; 0,88)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,2 (4,5; 7,4)	3,7 (3,0; 5,0)	
PFS, ocena badacza, podgr. z guzami bez zmian ścieżki sygnałowej AKT, z wyłączeniem nieznanego wyniku NGS (analiza eksploracyjna)	N=142	N=171	
▪ Liczba zdarzeń	103	141	adjusted HR = 0,79 (0,61; 1,02)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	5,3 (3,6; 7,3)	3,7 (3,5; 5,1)	
PFS, ocena badacza, tylko pacjenci z nieznanym wynikiem NGS (analiza eksploracyjna post-hoc)	N=58	N=48	
▪ Liczba zdarzeń	34	37	adjusted HR = 0,52 (0,32; 0,83)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,0 (7,3; 11,1)	1,9 (1,8; 7,3)	
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna, podgr. z ekspozycją na inhibitory CDK4/6	N=248	N=248	
▪ Liczba zdarzeń	194	216	adjusted HR = 0,59 (0,48; 0,72);
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	5,5 (3,9; 6,8)	2,6 (2,0; 3,5)	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja *Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024*; doniesienia konferencyjne *Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023*; dokument *EPAR 2024*)

			unadjusted [dane z <i>Oliveira 2023</i>]: HR = 0,62 (0,51; 0,75)
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna, podgr. bez ekspozycji na inhibitory CDK4/6	N=107	N=105	
▪ Liczba zdarzeń	64	77	adjusted HR = 0,64 (0,45; 0,90);
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,9 (7,4; 13,0)	7,2 (4,8; 7,9)	unadjusted [dane z <i>Oliveira 2023</i>]: HR = 0,65 (0,47; 0,91)
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna, podgr. po CTH w ABC [dane z <i>Oliveira 2023</i>]	N=65	N=64	
▪ Liczba zdarzeń	48	53	unadjusted HR = 0,61 (0,41; 0,91)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	3,8 (3,0; 7,3)	2,1 (1,9; 3,6)	
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna, podgr. bez CTH w ABC [dane z <i>Oliveira 2023</i>]	N=290	N=289	
▪ Liczba zdarzeń	210	240	unadjusted HR = 0,65 (0,54; 0,78)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,3 (5,6; 8,2)	3,7 (3,4; 5,1)	
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna, podgr. z przerzutami do wątroby [dane z <i>Oliveira 2023</i>]	N=156	N=150	
▪ Liczba zdarzeń	130	138	unadjusted HR = 0,61 (0,48; 0,78)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	3,8 (3,5; 5,5)	1,9 (1,8; 1,9)	
PFS, ocena badacza, Populacja ogólna, podgr. bez przerzutów do wątroby [dane z <i>Oliveira 2023</i>]	N=199	N=203	
▪ Liczba zdarzeń	128	155	unadjusted HR = 0,62 (0,49; 0,79)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	9,2 (7,4; 11,1)	5,5 (3,9; 5,8)	
PFS, ocena badacza, Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN [dane z <i>Howell 2024</i>]	N=155	N=134	
▪ Jakakolwiek mutacja ścieżki sygnałowej AKT	Ogółem N=289 (100%)		adjusted HR = 0,50 (0,38; 0,65)
▪ Tylko mutacja PIK3CA	Ogółem N=202 (69,9%)		adjusted HR = 0,51 (0,37; 0,70)
▪ Tylko mutacja PTEN	Ogółem N=37 (12,8%)		adjusted HR = 0,43 (0,21; 0,88)
▪ Tylko mutacja AKT1	Ogółem N=33 (11,4%)		adjusted HR = 0,51 (0,22; 1,12)
▪ Mutacja PIK3CA z/bez mutacji AKT1/PTEN	Ogółem N=219 (75,8%)		adjusted HR = 0,51 (0,37; 0,69)
PFS, ocena BIRC, Populacja ogólna	N=355	N=353	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja *Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024*; doniesienia konferencyjne *Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023*; dokument *EPAR 2024*)

▪ Liczba zdarzeń	215	238	adjusted HR = 0,61 (0,50; 0,73), p<0,001
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,3 (5,5; 7,7)	3,7 (2,6; 3,8)	
PFS, ocena BIRC, Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN	N=155	N=134	
▪ Liczba zdarzeń	98	88	adjusted HR = 0,51 (0,38; 0,68), p<0,001
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,3 (5,5; 9,4)	3,3 (2,0; 4,6)	
OS, Populacja ogólna	N=355	N=353	
▪ Liczba zdarzeń	87	108	adjusted HR = 0,74 (0,56; 0,98)
▪ 18-mies. OS (95% CI)	73,9% (68,3; 78,7)	65,0% (58,7; 70,6)	
OS, Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN	N=155	N=134	
▪ Liczba zdarzeń	41	46	adjusted HR = 0,69 (0,45; 1,05)
▪ 18-mies. OS (95% CI)	73,2% (64,8; 80,0)	62,9 (53,1; 71,2)	
PFS2, Populacja ogólna [dane z <i>Rugo 2024a</i>]	N=355	N=353	
▪ Liczba zdarzeń	176 (49,6%)	207 (58,6%)	adjusted HR = 0,70 (0,57; 0,86)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	14,7	12,5	
PFS2, Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN [dane z <i>Rugo 2024a</i>]	N=155	N=134	
▪ Liczba zdarzeń	79 (51,0%)	87 (64,9%)	adjusted HR = 0,52 (0,38; 0,71)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	15,5	10,8	
TFSC, Populacja ogólna [dane z <i>Rugo 2024a</i>]	N=355	N=353	
▪ Liczba zdarzeń	217 (61,1%)	248 (70,3%)	adjusted HR = 0,63 (0,52; 0,75)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	11,0	6,8	
TFSC, Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN [dane z <i>Rugo 2024a</i>]	N=155	N=134	
▪ Liczba zdarzeń	103 (66,5%)	100 (74,6%)	adjusted HR = 0,56 (0,42; 0,74)
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	11,0	6,0	

W momencie przeprowadzania tej analizy 238 (67,0%) pacjentów w ramieniu CAPI+FULV i 264 (74,8%) pacjentów w ramieniu PBO+FULV otrzymywało późniejszą terapię przeciwnowotworową; najczęściej chemioterapię cytotoksyczną (56,1% vs 61,2%), terapię hormonalną (27,6% vs do 30,3%) i terapię celowaną (18,9% vs 25,8%). PFS2 i TFSC przemawiały na korzyść CAPI+FULV w porównaniu z PBO+FULV w populacji ogólnej i populacji ze zmienionym genem PIK3CA/AKT1/PTEN [*Rugo 2024a*].

Odpowiedź na leczenie	Populacja ogólna		Mutacja PIK3CA/AKT/PTEN	
	CAPI+FULV, N=355	PBO+FULV, N=353	CAPI+FULV, N=155	PBO+FULV, N=134
Liczba chorych z chorobą mierzalną	310	320	132	124
ORR, ocena badacza, n (%)	71 (22,9%)	39 (12,2%)	38 (28,8%)	12 (9,7%)
OR (9% CI)	2,19 (1,42; 3,36)		3,93 (1,93; 8,04)	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja *Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024*; doniesienia konferencyjne *Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023*; dokument *EPAR 2024*)

DoR, ocena badacza, mediana (95% CI) [mies.]	9,8 (7,6; 19,5)	8,4 (5,3; 17,6)	9,4 (7,4; 19,5)	8,6 (3,8; 9,2)		
Najlepsza odpowiedź, ocena badacza, n (%)	N=355	N=353	N=155	N=134		
▪ CR	4 (1,1%)	1 (0,3%)	3 (1,9%)	0		
▪ PR	68 (19,2%)	38 (10,8%)	35 (22,6%)	12 (9,0%)		
▪ StD (≥8 tyg.)	187 (52,7%)	152 (43,1%)	84 (54,2%)	55 (41,0%)		
▪ PD	83 (23,4%)	149 (42,2%)	31 (20,0%)	62 (46,3%)		
▪ Nieocenalny	13 (3,7%)	13 (3,7%)	2 (1,3%)	5 (3,7%)		
CBR, ocena badacza, n (%)	182 (51,3%)	111 (31,4%)	87 (56,1%)	37 (27,6%)		
ORR, ocena BIRC, n (%)	69 (19,4%)	30 (8,5%)	38 (24,5%)	10 (7,5%)		
Najlepsza odpowiedź, ocena BIRC, n (%)						
▪ CR	2 (0,6%)	0	1 (0,6%)	0		
▪ PR	67 (18,9%)	30 (8,5%)	37 (23,9%)	10 (7,5%)		
▪ StD (≥8 tyg.)	182 (51,3%)	157 (44,5%)	82 (52,9%)	54 (40,3%)		
▪ PD	86 (24,2%)	145 (41,1%)	31 (20,0%)	60 (44,8%)		
▪ Nieocenalny	17 (4,8%)	19 (5,4%)	3 (1,9%)	9 (6,7%)		
Jakość życia, kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (abstrakt <i>Rugo 2024</i>)	Średnia zmiana w stos. do wart. pocz. (95% CI) ^a			Mediana TTD [mies.]		HR (95% CI) ^c
	MD (95% CI) ^b					
	CAPI+FULV	PBO+FULV		CAPI+FULV	PBO+FULV	
GHS/HRQoL	-2,52 (-4,49;-0,55)	-5,62 (-7,86;-3,37)	3,10 (0,21; 5,98)	24,9	12,0	0,70 (0,53; 0,92)
Domena funkcjonalna (<i>Functional domain</i>)						
Funkcjonowanie fizyczne	-2,72 (-4,20;-1,23)	-2,30 (-3,97;-0,63)	-0,42 (-2,53; 1,70)	22,1	14,7	0,80 (0,60; 1,06)
Rola społeczna	-5,61 (-8,08;-3,14)	-5,96 (-8,74;-3,17)	0,35 (-3,22; 3,91)	14,7	11,1	0,76 (0,59; 0,99)
Funkcjonowanie poznawcze	-2,17 (-3,81;-0,53)	-4,05 (-5,91;-2,18)	1,87 (-0,48; 4,23)	17,5	12,8	0,67 (0,51; 0,88)
Funkcjonowanie emocjonalne	-0,56 (-2,74; 1,62)	-3,05 (-5,50;-0,60)	2,49 (-0,67; 5,65)	NO	16,7	0,81 (0,59; 1,10)
Funkcjonowanie społeczne	-4,45 (-6,48;-2,41)	-5,39 (-7,64;-3,13)	0,94 (-1,93; 3,80)	14,8	13,0	0,89 (0,69; 1,17)
Domena objawów (<i>Symptom domain</i>)						
Zmęczenie	4,26 (1,93; 6,59)	5,61 (2,98; 8,23)	-1,34 (-4,73; 2,04)	11,9	7,7	0,84 (0,66; 1,06)
Ból	0,37 (-1,82; 2,55)	5,88 (3,38; 8,37)	-5,51 (-8,65;-2,37)	21,1	13,0	0,77 (0,58; 1,01)
Nudności i wymioty	3,01 (1,77; 4,25)	2,28 (0,85; 3,71)	0,73 (-1,04; 2,50)	17,4	22,0	0,88 (0,65; 1,19)
Duszności	3,72 (1,21; 6,23)	6,45 (3,60; 9,30)	-2,73 (-6,40; 0,94)	22,1	18,4	0,85 (0,62; 1,16)
Bezsennaść	-2,99 (-5,52;-0,45)	-1,21 (-4,12; 1,70)	-1,78 (-5,48; 1,93)	23,0	23,9	0,73 (0,52; 1,02)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPItello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

Zmniejszenie apetytu	4,11 (1,96; 6,26)	0,90 (-1,54; 3,34)	3,21 (0,15; 6,27)	NO	25,7	0,94 (0,70; 1,28)
Zaparcia	-5,89 (-8,01; -3,78)	3,48 (1,01; 5,96)	-9,38 (-12,50; -6,25)	NO	NO	0,43 (0,28; 0,64)
Biegunka	21,24 (18,80; 23,67)	2,75 (-0,04; 5,55)	18,49 (14,96; 22,01)	11,2	23,0	2,75 (2,01; 3,81)

a – obliczone za pomocą modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (*mixed model repeat measure*) w trakcie leczenia (*on-treatment scores*). Dla skali funkcjonalnej (*functional 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.

b – dla skali funkcjonalnej (*functional scales*) i ogólnego stanu zdrowia (*global health status, GHS/QoL*) średnia zmiana wyniku >0 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV; dla skali objawów średnia zmiana wyniku <0 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV.

c – HR <1 wskazuje zmianę potencjalnie na korzyść CAPI+FULV.

LS – metoda najmniejszych kwadratów (z ang. *least squares*).

Analiza bezpieczeństwa

AEs	CAPI+FULV, N=355					PBO+FULV, N=350				
	Ogółem	1 st.	2 st.	3 st.	4 st.	Ogółem	1 st.	2 st.	3 st.	4 st.
Jakiegolwiek AEs	343 (96,6%)	52 (14,6%)	139 (39,2%)	139 (39,2%)	9 (2,5%)	288 (82,3%)	115 (32,9%)	118 (33,7%)	44 (12,6%)	10 (2,9%)
Biegunka	257 (72,4%)	164 (46,2%)	60 (16,9%)	33 (9,3%)	0	70 (20,0%)	60 (17,1%)	9 (2,6%)	1 (0,3%)	0
Wysypka	135 (38,0%)	57 (16,1%)	35 (9,9%)	43 (12,1%)	0	25 (7,1%)	19 (5,4%)	5 (1,4%)	1 (0,3%)	0
Mdłości	123 (34,6%)	85 (23,9%)	35 (9,9%)	3 (0,8%)	0	54 (15,4%)	42 (12,0%)	10 (2,9%)	2 (0,6%)	0
Zmęczenie	74 (20,8%)	49 (13,8%)	23 (6,5%)	2 (0,6%)	0	45 (12,9%)	35 (10,0%)	8 (2,3%)	2 (0,6%)	0
Wymioty	73 (20,6%)	54 (15,2%)	13 (3,7%)	6 (1,7%)	0	17 (4,9%)	10 (2,9%)	5 (1,4%)	2 (0,6%)	0
Ból głowy	60 (16,9%)	47 (13,2%)	12 (3,4%)	1 (0,3%)	0	43 (12,3%)	33 (9,4%)	8 (2,3%)	2 (0,6%)	0
Zmniejszony apetyt	59 (16,6%)	37 (10,4%)	21 (5,9%)	1 (0,3%)	0	22 (6,3%)	11 (3,1%)	9 (2,6%)	2 (0,6%)	0
Hiperglikemia	58 (16,3%)	24 (6,8%)	26 (7,3%)	7 (2,0%)	1 (0,3%)	13 (3,7%)	8 (2,3%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)	0
Zapalenie jamy ustnej	52 (14,6%)	24 (6,8%)	21 (5,9%)	7 (2,0%)	0	17 (4,9%)	15 (4,3%)	2 (0,6%)	0	0
Astenia	47 (13,2%)	29 (8,2%)	14 (3,9%)	4 (1,1%)	0	36 (10,3%)	31 (8,9%)	3 (0,9%)	2 (0,6%)	0
Świąd	44 (12,4%)	32 (9,0%)	10 (2,8%)	2 (0,6%)	0	23 (6,6%)	19 (5,4%)	4 (1,1%)	0	0
Niedokrwistość	37 (10,4%)	15 (4,2%)	15 (4,2%)	7 (2,0%)	0	17 (4,9%)	4 (1,1%)	9 (2,6%)	4 (1,1%)	0
UTRI	36 (10,1%)	8 (2,3%)	23 (6,5%)	5 (1,4%)	0	23 (6,6%)	2 (0,6%)	21 (6,0%)	0	0
SAEs	57 (16,1%)					28 (8,0%)				

	CAPI+FULV, N=355	PBO+FULV, N=350
AEs prowadzące do zgonu (uznane za nie związane z leczeniem)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	124 (34,9%)	36 (10,3%)
AEs prowadzące do redukcji dawki	70 (19,7%)	6 (1,7%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia CAPI/PBO	46 (13,6%)	8 (2,3%)

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Rugo 2023	Biegunka		Wysypka		Hiperglikemia	
	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV	CAPI+FULV	PBO+FULV

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja Turner 2023, Rugo 2024, Oliveira 2024; doniesienia konferencyjne Howell 2024, Rugo 2024a, Oliveira 2023; dokument EPAR 2024)

Bez względu na nasilenie, n (%)		257 (72,4%)	71 (20,3%)	135 (38,0%)	25 (7,1%)	60 (16,9%)	14 (4,0%)
Maksymalne nasilenie, n (%)	1	164 (46,2%)	61 (17,4%)	57 (16,1%)	19 (5,4%)	26 (7,3%)	8 (2,3%)
	2	60 (16,9%)	9 (2,6%)	35 (9,9%)	5 (1,4%)	26 (7,3%)	5 (1,4%)
	3	33 (9,3%)	1 (0,3%)	43 (12,1%)	1 (0,3%)	7 (2,0%) ^a	1 (0,3%)
Czas do wystąpienia, mediana (IQR) [dni]		8,0 (2,0-22,0)	22,0 (10,0-57,0)	12,0 (10,0-15,0)	48,0 (22,0-108)	15,0 (1,0-51,0)	47,5 (28,0-120,0)
AE skutkujące zmianą dawkowania, n (%)	Redukcja	28 (7,9%)	0	16 (4,5%)	0	2 (0,6%)	0
	Czasowe wstrzymanie	35 (9,9%)	3 (0,9%)	42 (11,8%)	0	9 (2,5%)	3 (0,9%)
	Zakończenie	7 (2,0%)	0	16 (4,5%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)

a – u jednego dodatkowego pacjenta (0,3%) wystąpiła hiperglikemia 4 stopnia.

Czynnikami ryzyka wyjściowo potencjalnie związanymi z hiperglikemią były: cukrzyca u 34 pacjentów (10%) w ramieniu CAPI+FULV w porównaniu z 20 pacjentami (6%) w ramieniu PBO+FULV (mediana HbA1c 5,4% [zakres: 4,0-8,3] w porównaniu z 5,4% [zakres: 3,9-7,7]), mediana masy ciała 65,0 kg (zakres: 34-150) w porównaniu z 66,5 kg (zakres: 37-147) oraz 54% w porównaniu z 53% pacjentów z nadwagą/otyłością w CAPI+FULV w porównaniu z PBO+FULV. Częstymi AEs były biegunka, wysypka i hiperglikemia; maksymalny stopień nasilenia AEs wynosił głównie 1/2 i prowadził do niewielkiej częstości przerwania leczenia. W ramieniu CAPI+FULV dodatkowe leki w leczeniu AEs zastosowano u 151/257 (59%) pacjentów z biegunką (głównie loperamid; n=135), 109/135 (81%) pacjentów z wysypką (głównie leki przeciwhistaminowe; n=75/miejscowe kortykosteroidy; n=64) i 28/60 (47%) pacjentów z hiperglikemią (głównie metformina; n=18) [Rugo 2023].

Uwagi

- Randomizacja przeprowadzona możliwie jak najszybciej po skryningu, w ciągu 28 dni od rozpoczęcia.
- Randomizacja do grup w stosunku 1:1, za pomocą systemu IWRS, wygenerowana przez program komputerowy, zawierający standardową procedurę generowania liczb losowych; randomizacja blokowa, o jednakowej liście randomizacyjnej dla wszystkich ośrodków, celem minimalizacji nierównowagi w liczbie pacjentów przypisanych do każdej z grup.
- Randomizacja z uwzględnieniem czynników stratyfikacji:
 - Przerzuty do wątroby (tak vs nie)
 - Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6 (tak vs nie);
Pacjenci mogli otrzymać wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6 w ramach standardowego leczenia lub w ramach badań klinicznych (w tym ostatnim scenariuszu wymagane jest pisemne potwierdzenie otrzymywania danego produktu, a nie placebo, aby umożliwić stratyfikację podczas randomizacji)
 - Lokalizacja geograficzna:
 - Region 1: USA, Kanada, Europa Zachodnia, Australia, Izrael
 - Region 2: Ameryka Łacińska, Europa Wschodnia i Rosja
 - Region 3: Azja
- Kwalifikacja pacjentów przed randomizacją. Rozpoczęcie leczenia zalecane jak najszybciej po randomizacji, najlepiej tego samego dnia.
- W przypadku wycofania pacjenta jego kod randomizacji nie jest ponownie wykorzystywany. Brak zastępowania wycofanych pacjentów nowymi uczestnikami.
- Kod randomizacji nie powinien zostać złamany, z wyjątkiem nagłych przypadków medycznych, gdy odpowiednie leczenie pacjenta wymaga znajomości randomizacji leczenia.
- Około 700 pacjentów zostanie poddanych randomizacji (1:1): około 350 pacjentów zostanie włączonych do każdej grupy.
- Zaślepienie: podwójne; kapiwasertyb i placebo w postaci powlekanych tabletek o identycznym wyglądzie, umieszczone w identycznym opakowaniu (białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości), celem zapewnienia zaślepienia. Kapiwasertyb i placebo oznaczone unikalnym numerem identyfikacyjnym zestawu (kit ID), który jest powiązany ze schematem randomizacji.
- Komitet Monitorowania Danych: Niezależny Komitet Monitorowania Danych (IDMC) powołany w celu regularnej oceny postępów badania klinicznego, obejmujących przegląd niezaślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji oraz danych dotyczących skuteczności z analizy okresowej (*interim*) PFS

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

CAPitello-291 (NCT04305496; publikacja *Turner 2023*, *Rugo 2024*, *Oliveira 2024*; doniesienia konferencyjne *Howell 2024*, *Rugo 2024a*, *Oliveira 2023*; dokument *EPAR 2024*)

■ Źródła danych:

Publikacje:

- *Turner 2023* – główne wyniki, DCO 15.08.2022;
- *Rugo 2024* – zużycie leku, analiza AEs: biegunka, wysypka, hiperglikemia (nasilenie, mediana czasu do wystąpienia, wpływ na redukcję dawki, czasowe wstrzymanie, zakończenie leczenia);
- *Oliveira 2024* – analiza PROs.

Doniesienia konferencyjne:

- *Howell 2024* – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju mutacji,
- *Rugo 2024a* – ocena PFS2,
- *Oliveira 2023* – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego leczenia i obecności przerzutów do wątroby.

15.9.2 FAKTION

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania **FAKTION**.

FAKTION (NCT01992952; publikacje <i>Jones 2020</i> , <i>Howell 2022</i> ; doniesienie konferencyjne <i>Jones 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie 2 fazy z randomizacją, równoległą grupą kontrolną, podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	19 (UK)	Sponsor	AstraZeneca
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) [<i>Jones 2020</i>]. 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 [<i>Howell 2022</i>]. Ramy czasowe badania: 16.03.2015 – 06.03.2018.		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby obliczono dla badania, w oparciu o pierwotny wynik przeżycia bez progresji, zakładając współczynnik ryzyka czasu do zdarzenia wynoszący 0,65, z moc statystyczną 90%, przy jednostronnym poziomie istotności alfa wynoszącym 0,20 i ogólną utratą w trakcie okresu obserwacji wynoszącą 10%. Przy założeniu, że szacowane przeżycie bez progresji w grupie kontrolnej wyniesie 5,4 miesiąca, łącznie wymagano 98 zdarzeń u 138 uczestników z 18-miesięcznym naborem i minimalnym 6-miesięcznym okresem obserwacji. W przypadku rekrutacji ograniczonej do uczestników z mutacjami PIK3CA, wymagano 70 zdarzeń u 98 uczestników, aby zapewnić 90% moc statystyczną do wykrycia współczynnika ryzyka wynoszącego 0,6 na korzyść CAPI+FULV.		
Analiza statystyczna	Zaplanowano analizę <i>interim</i> 8 tyg. po randomizacji u pierwszych 40 uczestników bez mutacji, aby umożliwić dostosowanie rekrutacji zgodnie ze statusem mutacji u uczestników. Analiza zaplanowana celem wstępnego ustalenia czy badanie powinno być kontynuowane tylko u pacjentek z guzami z mutacją. Analiza wykazała, że aktywność leku w grupie bez mutacji przekroczyła wstępnie określony próg, a niezależny komitet monitorujący dane ustalił, że rekrutacja powinna pozostać otwarta dla wszystkich pacjentów, niezależnie od statusu guza. Analizę skuteczności przeprowadzono w pełnej populacji ITT. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Uczestnicy bez dalszej oceny RECIT byli cenzorowani w 1 dniu. Pacjenci bez progresji potwierdzonej RECIST i ci, którzy zmarli		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

lub mieli progresję po dwóch ostatnich brakujących ocenach RECIST byli cenzorowani dla oceny PFS w momencie ostatniej dostępnej oceny RWCIST lub w momencie wycofania zgody. Analiza PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) jednostronnym testem niekorygowanym log-rank, HR i 95% CI oszacowano za pomocą analizy regresji Coxa; wieloczynnikowa regresja Coxa wykorzystana została do analizy uwzględniającej czynniki stratyfikacji. Analiza OS wykonywana jak analiza PFS. Analiza ORR i CBR za pomocą regresji logistycznej.

Zaplanowano dwie analizy post-hoc celem oszacowania PFS u chorych leczonych CAPI, którzy zakończyli leczenie lub mieli zmniejszoną dawkę luku oraz analizę czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z mierzalną chorobą.

Analiza zgodna z protokołem (PP, *per-protocol analysis*) – wykonana celem upewnienia się, że wyniki są zgodne z analizą ITT po wykluczeniu pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia; u których później stwierdzono brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania po jego rozpoczęciu; lub którzy nie byli oceniani pod kątem RECIST podczas obserwacji. Populacja *per-protocol* zidentyfikowano przed odświeżeniem badania.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- PFS w ocenie badacza – czas od randomizacji do daty progresji choroby wg RECIST v1.1, w ocenie badacza, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Drugorzędowe punkty końcowe:**Punkty
końcowe**

- OS – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek 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

Interwencja i komparatory

- **CAPI+FULV** – kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem
- **PBO+FULV** – placebo w skojarzeniu z fulwestrantem

Leczenie i czas leczenia:

Kapiwasertyb/placebo podawany doustnie 2x dziennie 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.), 2x 5 ml, po jednym w każdy posiłek (250 mg/5 ml = łącznie 500 mg), podawany 1 dnia każdego 28-dniowego cyklu z dawką nasycającą w 15 dniu 1 cyklu.

Dawka i schemat CAPI ustalona w badaniu 1 fazy.

Leczenie FULV rozpoczynane 1 dnia 1 cyklu [C1D1], a CAPI/PBO 15 dnia 1 cyklu [C1D15].

Długość cyklu: 28 dni.

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. W przypadku zakończenia leczenia CAPI/PBO w powodu toksyczności, uczestnik może kontynuować przyjmowanie FULV według uznania badacza. W przypadku zakończenia leczenia, pacjent pozostaje w obserwacji w ramach badania (w miarę możliwości). Po zakończeniu okresu obserwacji w ramach badania i zakończeniu udziału pacjenta w badaniu nie będzie żadnych dalszych ocen. Jednak dane dotyczące zgonów będą zbierane do końca trwania badania.

Postępowanie w przypadku AEs

W przypadku wystąpienia AEs związanych z leczeniem (FULV lub CAPI/PBO), stosuje się leczenie według uznania badacza. W przypadku nudności i wymiotów zalecana jest cyklizyna lub metoklopramid. Aprepitant i haloperidol są dozwolone, ale mogą wchodzić w interakcje z CAPI i należy je stosować ostrożnie.

Zapalenie jamy ustnej i warg występuje bardzo często u pacjentów przyjmujących CAPI, w przypadku jego wystąpienia zaleca się stosowanie płynów do płukania jamy ustnej i kremów na bazie steroidów.

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

Ponadto w razie wystąpienia AEs można czasowo wstrzymać podawanie danego leku lub zakończyć jego stosowanie całkowicie (wg decyzji badacza). Jeśli podawanie CAPI/PBO jest wstrzymane >28 kolejnych dni, stosowanie CAPI/PBO należy trwale zakończyć.

W przypadku toksyczności związanej z FULV lub gdy występują trudności z podawaniem wstrzyknień obustronnych, może być dozwolona jednorazowa redukcja dawki FULV do wcześniej zatwierdzonej dawki 250 mg co 28 dni, należy to jednak najpierw omówić z głównymi badaczami, ponieważ w badaniach randomizowanych wykazano, że FULV w dawce 250 mg jest mniej skuteczny niż FULV 500 mg.

Lek	Dawka początkowa	Poziomy redukcji dawki
Kapiwasertyb/Placebo	400 mg BID	Redukcja poziom 1: 320 mg BID Redukcja poziom 2: 200 mg BID
Fulwestrant	500 mg	Warunkowo dozwolona: 250 mg

Leczenie towarzyszące

Wszelkie leki lub szczepionki, w tym leki dostępne bez recepty lub na receptę, witaminy, i/lub suplementy ziołowe, które pacjent przyjmuje w momencie włączenia do badania lub podczas badania, muszą zostać odnotowane wraz z: powodami stosowania, datami podawania, w tym datami rozpoczęcia i zakończenia, informacjami o dawkowaniu, w tym dawka i częstotliwość.

Dozwolone leczenie towarzyszące

- Radioterapia paliatywna celem łagodzenia objawów miejsc ogniskowych
- Transfuzje krwi dozwolone w dowolnym momencie badania
- GCSF nie należy stosować w profilaktyce wtórnej neutropenii wywołanej CAPI
- Terapia bisfosfonianami lub denosumabem w leczeniu przerzutów do kości; jednak leki te muszą zostać rozpoczęte przed randomizacją; po rozpoczęciu badania wprowadzenie takich leków musi zostać omówione z badaczem
- Domperidon dozwolony w przypadku nudności i wymiotów, jeśli alternatywy nie są odpowiednie; lek z odpowiednim monitorowaniem potencjalnych AEs
- Kortykosteroidy; należy jednak uważnie monitorować poziom elektrolitów i/lub glukozy ze względu na potencjalne zaburzenia metaboliczne związane z kortykosteroidami
- Metformina w leczeniu hiperglikemii; należy zachować ostrożność podczas stosowania z CAPI ze względu na hamowanie OCT2
- W razie konieczności rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej w trakcie przyjmowania badanego leku można podać heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) wg decyzji lekarza

Leczenie zabronione

- Zabronione leczenie kumarynami, takimi jak warfaryna
- Silne inhibitory CYP3A4 nie są zalecane, ponieważ mogą zwiększać narażenie na CAPI: Ketokonazol; Inhibitory proteazy (danoprewir, rytonawir, sakwinawir, indanawir, tapranawir, telaprewir, elwitegrawir, lopinawir, nelfinawir, boceprawir); Kobicistat; Koniwaptan; Nefazodon; Mebefradil; Itrakonazol; Posakonazol; Worykonazol; Klarytromycyna; Telitromycyna; Troleandomycyna
- Silne induktory CYP3A4 nie są zalecane, ponieważ mogą zmniejszać narażenie na CAPI: Fenobarbital; Karbamazepina; Fenytoina; Ryfampicyna; Ryfabutyna; Mitotan; Enzalutamid; Dziurawiec; Alfentanil; Cyklosporyna; Diergotamina; Ergotamina; Fentanyl; Sirolimus; Takrolimus; Atorwastatyna; Lowastatyna; Simwastatyna; Ceriawastatyna; Karbamazepina
- Niezalecane łączenie z CAPI leków, które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP2D6: Amitriptylina; Dezypramina; Trymipramina; Doksepina; Atomoksetyna; Metoprolol; Nefazodon; Nebiwolel; Perfenazyna; Tropisetron; Tolterodyna
- Niezalecane łączenie z CAPI leków wrażliwych na łączone hamowanie CYP3A4 i CYP2D6: HALoperidol; Tramadol

	CAPI+FULV	PBO+FULV
Mediana czasu trwania leczenia fulwestrantem	9,2 (IQR: 3,0-14,1)	4,6 (IQR: 2,8-10,5)
Mediana czasu trwania leczenia kapiwasertybem/placebo	7,7 (IQR: 1,5-13,5) 8 (12%) wycofało lek przed PD	4,9 (IQR: 2,3-10,6)
Populacja		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)**Kryteria
włączenia**

- Wiek ≥ 18 lat
- Lokalnie potwierdzony zaawansowany (ABC) lub przerzutowy (MBC) nieoperacyjny rak piersi, ER+, HER2-ujemny
 - ER+ zdef. jako $\geq 10\%$ 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) $\geq 4/8$.
 - 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 adjuwantowej inhibitorem aromatazy lub (IA) trzeciej generacji (eksemestan, anastrozol 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 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
 - Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$
 - Liczba płytek krwi (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Hemoglobina ≥ 9 g/dl
 - Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $\leq 1,5$
 - Potas, wapń [skorygowany o albuminy w surowicy] i magnez w granicach normy dla danej placówki
 - Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN
 - Aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 1,5 \times$ GGN [lub $< 3,0 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby]
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN
 - Glikemia na czczo $< 7,0$ mmol/l

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

Kryteria wykluczenia

- Kobiety po menopauzie
 - Brak miesiączki przez cały czas oraz po terapii AI trzeciej generacji, bez analogu GnRH (np. gosere-liny) oraz w trakcie skryningu stężenia estradiolu w surowicy i hormonu folikulotropowego (FSH) jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie. Jeśli estradiol mieści się w instytucjonalnych zakresach pomenopauzalnych, ale FSH nie, a pacjentka jest klinicznie pomenopauzalna od ponad 5 lat, pacjentka może zostać uznana za kwalifikującą się do badania wg decyzji badacza, LUB
 - Leczenie wczesnego lub przerzutowego raka piersi AI trzeciej generacji i analogiem GnRH, z przerwaniem stosowania analogu GnRH na ≥ 6 miesięcy oraz brakiem wznowienia miesiączki oraz w trakcie skryningu stężenia estradiolu w surowicy i FSH jako mieszczące się w standardowym zakresie laboratoryjnym dla kobiet po menopauzie.
 - Pacjentki, które otrzymały AI i analog GnRH w skojarzeniu, a następnie przeszły obustronną ooforektomię, są uznawane za kwalifikujące się do badania, jeśli spełniają wszystkie inne kryteria kwalifikowalności.
 - Dopuszczani chorzy z dobrze kontrolowaną (wyłącznie za pomocą diety) cukrzycą typu 2 z HbA1c < 42 mmol/mol ($< 8\%$) i stężeniem glukozy we krwi na czczo $< 9,3$ mmol/l [dopuszczone w wyniku poprawki do protokołu z 11 czerwca 2015 r.]
 - Dozwolony udział kobiet z wcześniejszym nowotworem złośliwym, w remisji od ≥ 5 lat oraz kobietom po obustronnej ooforektomii (w celu zdefiniowania menopauzy) [dopuszczone w wyniku poprawki do protokołu z 27 lutego 2017 r.]
 - Zdolność do wyrażenia świadomej, pisemnej zgody (ICF, z ang. *informed consent form*) na udział w badaniu
-
- 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]: $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) dla pacjentów bez wcześniejszej diagnozy cukrzycy typu 2, $\geq 9,3$ mmol/l (167 mg/dl) dla pacjentów z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2 c.
 - Hemoglobina glikowana (HbA1C) $\geq 8,0\%$ 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) 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.
 - Jakiegokolwiek 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.
 - Jakiegokolwiek z poniższych kryteriów kardiologicznych:
 - Średni skorygowany odstęp QT (QTc) > 470 ms uzyskany z 3 kolejnych EKG (wykonanych w odstępach 1 minuty)

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

- Jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG, np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia
- Jakiegokolwiek czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia QTc lub ryzyko zdarzeń arytmicznych, takich jak niewydolność serca, hipokaliemia, potencjał do torsades de pointes, wrodzony zespół długiego QT, rodzinna historia długiego zespołu QT lub niewyjaśniona nagła śmierć poniżej 40 roku życia lub jakiegokolwiek leki współistniejące znane z wydłużania odstępu QT
- Przebycie którejkolwiek z poniższych procedur lub stanów w ciągu ostatnich 6 miesięcy: pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka, stent naczyński, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność serca wg NYHA stopnia 2
- Niekontrolowane niedociśnienie tętnicze – skurczowe ciśnienie krwi (SBP) <90 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) <50 mmHg
- Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <50%, obliczona za pomocą ECHO lub MUGA. Gdy LVEF% nie można obliczyć na podstawie ECHO, obowiązują następujące zasady:
 - Jeśli funkcja lewej komory jest prawidłowa, pacjent kwalifikuje się
 - Jeśli stwierdzono łagodną dysfunkcję lewej komory, pacjent musi mieć wykonane badanie MUGA lub rezonans magnetyczny serca, a LVEF musi wynosić ≥50%, aby pacjent mógł się kwalifikować
 - Jeśli w ECHO stwierdzono umiarkowaną do ciężkiej dysfunkcję lewej komory, pacjent nie kwalifikuje się do udziału w badaniu
- Wszelkie niewyleczone toksyczności związane z wcześniejszą terapią o nasileniu >1 CTCAE w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniu, z wyjątkiem łusienia
- Podwyższona fosfataza alkaliczna (ALP) nie wyklucza, jeśli jest spowodowana obecnością przerzutów do kości lub jeśli w inny sposób czynność wątroby jest uznana za odpowiednią przez badacza
- Białkomocz >3+ w analizie paskowej lub ≥3,5 g/24 h lub stosunek białka do kreatyniny w moczu >3,5
- Oporne nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania sformułowanego produktu lub wcześniejsza znaczna resekcja jelit, która uniemożliwiałaby odpowiednie wchłanianie kapiwasertybu
- Nadwrażliwość w wywiadzie na aktywne lub nieaktywne składniki kapiwasertybu lub fulwestrantu
- Przebyta choroba śródmiąższowa płuc, polekowa choroba śródmiąższowa płuc, popromienne zapalenie płuc, które wymagało leczenia sterydami, lub jakiegokolwiek dowody klinicznie aktywnej choroby śródmiąższowej płuc
- Znany zespół niedoboru odporności
- Dowody demencji, zmienionego stanu psychicznego lub jakiegokolwiek stanu psychiatrycznego, które uniemożliwiłyby zrozumienie lub wyrażenie świadomej zgody
- Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem będącym w fazie badań w ciągu ostatnich 30 dni
- Ocena badacza, że pacjent nie powinien uczestniczyć w badaniu, jeśli pacjent prawdopodobnie nie będzie przestrzegał procedur badania, ograniczeń i wymagań
- Niezdolność lub niechęć do przestrzegania procedur badania, w tym niezdolność do regularnego przyjmowania doustnych leków
- Leczenie współistniejące nieodpowiednie do łączenia z lekiem badanym, w tym niektóre powszechnie stosowane leki przeciwwymiotne i statyny. Leczenie kumarynami, takimi jak warfaryna, nie jest dozwolone w badaniu
- Wcześniejsze lub współistniejące nowotwory w jakimkolwiek innym miejscu z wyjątkiem następujących: łagodny rak podstawnomórkowy, łagodny nisko zróżnicowany rak przejściowomórkowy pęcherza moczowego, inne skutecznie leczone nowotwory, które były w remisji przez więcej niż 5 lat i są uznane za wyleczone

Charakterystyka populacji ^a	Wiek, mediana (IQR); zakres [lata]	Status ECOG, n (%)	Stadium choroby, n (%)	Liczba miejsc występowania choroby, mediana (IQR); zakres	Choroba mierzalna, n (%)
CAPI+FULV, N=69	62 (55-68); 42-81	0: 42 (61%) 1: 25 (36%) 2: 1 (1%) bd.: 1 (1%)	III nieoperacyjny: 0 IV: 68 (99%) bd.: 1 (1%)	2 (2-3); 1-5 1: 15 (22%) ≥2: 54 (78%)	49 (71%)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

PBO+FULV, N=71	61 (53-68); 40-82	0: 49 (69%) 1: 17 (24%) 2: 2 (3%) bd.: 3 (4%)	III nieoperacyjny: 1 (1%) IV: 68 (96%) bd.: 2 (3%)	2 (1-3); 1-5 1: 19 (27%) ≥2: 52 (73%)	50 (70%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki populacji były dobrze zbalansowane między grupami.

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (uwzględnienie w głównej analizie)	Zakończenie leczenia				
			Ogółem	Kliniczna PD lub zgon	AEs	Decyzja pacjenta	Bd.
CAPI+FULV		69 (100%)	60 (87,0%)	51 (73,9%)	8 (11,6%)		1 (1,4%)
PBO+FULV	183	71 (100%)	69 (97,2%)	67 (94,4%)		1 (1,4%)	1 (1,4%)
Ogółem		140 (100%)	129 (92,1%)	118 (84,3%)	8 (5,7%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	CAPI+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
PFS, Populacja ITT, dane z Jones 2020	N=69	N=71	
▪ Liczba zdarzeń	49 (71%)	63 (89%)	unadjusted HR = 0,58 (0,39; 0,84), p=0,0044;
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,3 (5,0; 13,2)	4,8 (3,1; 7,7)	adjusted HR = 0,58 (0,39; 0,85), p=0,0049
PFS, podgr. z chorobą mierzalną, dane z Jones 2020	N=49	N=50	
▪ Liczba zdarzeń			HR = 0,61 (0,39; 0,95),
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,6 (4,8; 10,5)	3,2 (3,1; 7,7)	p=0,030
PFS, podgr. bez choroby mierzalnej, dane z Jones 2020	N=20	N=21	
▪ Liczba zdarzeń			HR = 0,47 (0,22; 0,99),
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	13,4 (7,7; 30,1)	7,9 (4,4; 10,8)	p=0,046
PFS, uaktualniona analiza, Populacja ITT, dane z Howell 2022	N=69	N=71	
▪ Liczba zdarzeń	54 (78%)	64 (90%)	unadjusted HR = 0,55 (0,38; 0,80), p=0,0019
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,3 (5,0; 13,4)	4,8 (3,1; 7,9)	adjusted HR = 0,56 (0,38; 0,81), p=0,002
PFS, Mutacja PI3K/PTEN, dane z Jones 2020	N=31	N=28	
▪ Liczba zdarzeń			HR = 0,59 (0,34; 1,03),
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	9,5 (6,6; 13,7)	5,2 (3,1; 8,4)	p=0,064

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)
PFS, uaktualniona analiza, Mutacja PI3K/PTEN,

 dane z *Howell 2022 (original pathway-altered subgroup)* N=31

N=28

▪ Liczba zdarzeń	26 (83%)	28 (100%)	unadjusted HR = 0,51 (0,30; 0,89), p=0,018
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,5 (6,6; 18,7)	5,2 (3,1; 8,4)	adjusted HR = 0,47 (0,26; 0,84), p=0,011

PFS, uaktualniona analiza, Mutacja PI3K/PTEN,

 dane z *Howell 2022 (expanded pathway-altered subgroup)* N=39

N=37

▪ Liczba zdarzeń	30 (77%)	36 (97%)	unadjusted HR = 0,46 (0,28; 0,75), p=0,0021
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	12,8 (6,6; 18,8)	4,6 (2,8; 7,9)	adjusted HR = 0,44 (0,26; 0,72), p=0,0014

PFS, uaktualniona analiza, Mutacja PI3K/PTEN,

 dane z *Howell 2022 (NGS-identified pathway-altered subgroup)* N=34

N=29

▪ Liczba zdarzeń	25 (74%)	29 (100%)	unadjusted HR = 0,35 (0,20; 0,63), p=0,0004
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	13,4 (6,6; 20,7)	3,1 (2,8; 7,7)	adjusted HR = 0,36 (0,20; 0,65), p=0,0007

PFS, brak mutacji PI3K/PTEN, dane z Jones 2020

N=38

N=43

▪ Liczba zdarzeń			HR = 0,56 (0,33; 0,96), p=0,035
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,3 (3,2; 13,2)	4,8 (3,0; 8,6)	

PFS, uaktualniona analiza, brak mutacji
PI3K/PTEN, dane z *Howell 2022 (original pathway non-altered subgroup)* N=38

N=43

▪ Liczba zdarzeń	28 (74%)	36 (84%)	unadjusted HR = 0,59 (0,35; 0,99), p=0,044
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	10,3 (3,2; 13,5)	4,8 (3,0; 10,3)	adjusted HR = 0,59 (0,35; 0,98), p=0,042

PFS, uaktualniona analiza, brak mutacji
PI3K/PTEN, dane z *Howell 2022 (expanded pathway non-altered subgroup)* N=30

N=34

▪ Liczba zdarzeń	24 (80%)	28 (82%)	unadjusted HR = 0,72 (0,41; 1,27), p=0,25
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (3,1; 13,2)	4,9 (3,2; 10,5)	adjusted HR = 0,70 (0,40; 1,25), p=0,23

PFS, uaktualniona analiza, brak mutacji
PI3K/PTEN, dane z *Howell 2022 (NGS-identified pathway non-altered subgroup)* N=22

N=27

▪ Liczba zdarzeń	18 (82%)	22 (81%)	unadjusted HR = 0,95 (0,50; 1,81), p=0,88
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	4,8 (1,3; 10,3)	5,2 (2,2; 10,5)	

Truqap® (kapiwasertyb)

 z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

adjusted HR = 0,95 (0,49; 1,82), p=0,87

PFS, podgr. pacj. z redukcją dawki lub zakończeniem CAPI z powodu AEs, dane z Jones 2020

N=33

- Mediana (95% CI) [mies.] 13,5 (7,7; 21,5)

OS, Populacja ITT, dane z Jones 2020

N=69

N=71

- Liczba zdarzeń 21 (30%) 31 (44%) HR = 0,59 (0,34; 1,05), p=0,071
- Mediana (95% CI) [mies.] 26,0 (18,4; 32,3) 20,0 (15,1; 21,2)

OS, uaktualniona analiza, Populacja ITT, dane z Howell 2022 (dojrzałość danych 77%)

N=69

N=71

- Liczba zdarzeń 49 (71%) 59 (83%) unadjusted HR = 0,66 (0,45; 0,96), p=0,030
- Mediana (95% CI) [mies.] 29,3 (23,7; 39,0) 23,4 (18,7; 32,7) adjusted HR = 0,66 (0,45; 0,97), p=0,035

OS, Mutacja PI3K/PTEN, dane z Jones 2020

N=31

N=28

- Liczba zdarzeń
- Mediana (95% CI) [mies.] 30,5 (17,6; NO) 18,7 (14,1; 21,2) HR = 0,53 (0,21; 1,33), p=0,17

OS, uaktualniona analiza, Mutacja PI3K/PTEN, dane z Howell 2022 (original pathway-altered subgroup)

N=31

N=28

- Liczba zdarzeń 20 (64%) 24 (86%) unadjusted HR = 0,51 (0,28; 0,94), p=0,030
- Mediana (95% CI) [mies.] 33,5 (22,3; 50,7) 20,9 (15,5; 36,1) adjusted HR = 0,50 (0,27; 0,92), p=0,025

OS, uaktualniona analiza, Mutacja PI3K/PTEN, dane z Howell 2022 (expanded pathway-altered subgroup)

N=39

N=37

- Liczba zdarzeń 25 (64%) 32 (86%) unadjusted HR = 0,49 (0,29; 0,84), p=0,0091
- Mediana (95% CI) [mies.] 38,9 (23,3; 50,7) 20,0 (14,8; 31,4) adjusted HR = 0,46 (0,27; 0,79), p=0,0047

OS, uaktualniona analiza, Mutacja PI3K/PTEN, dane z Howell 2022 (NGS-identified pathway-altered subgroup)

N=34

N=29

- Liczba zdarzeń 21 (61%) 25 (86%) unadjusted HR = 0,43 (0,24; 0,78), p=0,0056
- Mediana (95% CI) [mies.] 39,0 (22,3; 50,7) 20,9 (14,4; 35,4) adjusted HR = 0,44 (0,24; 0,81), p=0,0076

OS, brak mutacji PI3K/PTEN, dane z Jones 2020

N=38

N=43

- Liczba zdarzeń

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

▪ Mediana (95% CI) [mies.]		23,7 (16,8; NO)	20,3 (13,3; 23,4)	HR = 0,62 (0,30; 1,28), p=0,20
OS, uaktualniona analiza, brak mutacji PI3K/PTEN, dane z Howell 2022 (original path- way non-altered subgroup) N=38 N=43				
▪ Liczba zdarzeń		29 (76%)	35 (81%)	unadjusted HR = 0,80 (0,47; 1,30), p=0,37
▪ Mediana (95% CI) [mies.]		26,2 (20,7; 38,5)	23,9 (16,3; 33,3)	adjusted HR = 0,80 (0,49; 1,32), p=0,39
OS, uaktualniona analiza, brak mutacji PI3K/PTEN, dane z Howell 2022 (expanded pathway non-altered subgroup) N=30 N=34				
▪ Liczba zdarzeń		24 (80%)	27 (79%)	unadjusted HR = 0,95 (0,55; 1,64), p=0,85
▪ Mediana (95% CI) [mies.]		26,0 (18,4; 33,8)	25,2 (20,3; 36,2)	adjusted HR = 0,86 (0,49; 1,52), p=0,60
OS, uaktualniona analiza, brak mutacji PI3K/PTEN, dane z Howell 2022 (NGS-identi- fied pathway non-altered subgroup) N=22 N=27				
▪ Liczba zdarzeń		17 (77%)	22 (81%)	unadjusted HR = 0,87 (0,46; 1,64), p=0,66
▪ Mediana (95% CI) [mies.]		23,7 (16,7; 38,5)	25,2 (15,3; 38,8)	adjusted HR = 0,86 (0,45; 1,63), p=0,64
DoR, Populacja ITT, dane z Jones 2020				
▪ Liczba zdarzeń				
▪ Mediana (IQR) [mies.]		9,2 (3,0-14,1)	4,6 (2,8-10,5)	
Odpowiedź na leczenie				
		CAPI+FULV	PBO+FULV	OR (95% CI)
ORR, Populacja ITT, dane z Jones 2020		20/69 (29%)	6/71 (8%)	OR = 4,42 (1,65; 11,84), p=0,0031
– Odpowiedź	– CR	0 (0%)	0 (0%)	
	– PR	20 (29%)	6 (8%)	
– Brak odpowiedzi	– StD	35 (51%)	43 (61%)	
	– PD	11 (16%)	21 (30%)	
	– Niemożliwe do oceny	1 (1%)	1 (1%)	
	– Brakujące dane	2 (3%)	0 (0%)	
ORR, podgr. z chorobą mierzalną, dane z Jones 2020		20/49 (41%)	6/50 (12%)	OR = 5,06 (1,81; 14,11), p=0,0020
DoR, podgr. z chorobą mierzalną, mediana (95% CI), dane z Jones 2022				
– Odpowiedź	– CR	0 (0%)	0 (0%)	
	– PR	20 (41%)	6 (12%)	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

- StD	17 (35%)	27 (54%)	
- PD	10 (20%)	17 (34%)	
– Brak odpowiedzi			
- Niemożliwe do oceny	0 (0%)	0 (0%)	
- Brakujące dane	2 (4%)	0 (0%)	
ORR, podgr. z chorobą mierzalną, Mutacja PI3K/PTEN, dane z Jones 2020	9/19 (47%)	2/19 (11%)	OR = 7,65 (1,37; 42,71), p=0,020
ORR, podgr. z chorobą mierzalną, brak mutacji PI3K/PTEN, dane z Jones 2020	11/30 (37%)	4/31 (13%)	OR = 3,91 (1,08; 14,14), p=0,038
CBR, Populacja ITT, dane z Jones 2020	38/69 (55%)	29/71 (41%)	OR = 1,78 (0,91; 3,47), p=0,093
CBR, podgr. z chorobą mierzalną, mediana (95% CI), dane z Jones 2020	27/49 (55%)	18/50 (36%)	OR = 2,18 (0,97; 4,89), p=0,058
PFS, Analiza <i>per-protocol</i>, dane z Jones 2020	CAPI+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
Włączeni pacjenci (PP1)	N=44	N=55	
Wykluczeni pacjenci	16/69 (23%)	25/71 (35%)	
– Złamanie protokołu z powodu pominięcia skryningu	9	19	
– Uznany za niekwalifikujący się po randomizacji	6	3	
– Zastosowanie niezalecanego leczenia	0	1	
– Brak możliwości oceny wg RECIST w trakcie obserwacji	1	2	
▪ Liczba zdarzeń wg RECIST	33	48	HR = 0,49 (0,31; 0,77), p=0,0021
▪ Mediana (IQR) [mies.]	12,8 (9,5-13,4)	4,6 (3,1-7,1)	
Włączeni pacjenci (PP2) – po ocenie IDMC	N=67	N=69	
Wykluczeni pacjenci	2/69 (3%)	2/71 (3%)	
– Złamanie protokołu z powodu pominięcia skryningu	0	0	
– Uznany za niekwalifikujący się po randomizacji			
- FULV podany 7 dni po RTH	2	0	
- FULV podany 2 dni po anastrozolu	0	1	
- Odstęp QTc 474 ms podczas skryningu	0	1	
– Brak możliwości oceny wg RECIST w trakcie obserwacji	0	0	
▪ Liczba zdarzeń wg RECIST	47	61	HR = 0,56 (0,38; 0,83), p=0,0037
▪ Mediana (IQR) [mies.]	10,5 (6,6-13,3)	4,8 (3,1-7,7)	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

Analiza bezpieczeństwa

Dane z Jones 2022	CAPI+FULV, N=69				PBO+FULV, N=71			
Redukcja dawki CAPI/PBO	28/69 (41%) [1 red.: n=22, 2 red.: n=5, 3 red.: n=1]				1/71 (1%)			
Zakończenie CAPI/PBO z powodu AEs	8/69 (12%) [5 bez i 3 z wcześniejszą redukcją dawki; z tych 8 pacj. wysypkę zgłoszono u 6, biegunkę u 3, a hipoglikemię, nudności, wymioty, owrzodzenia jamy ustnej i pocenie się u 1 każdego]							
Najczęstsze AEs powodujące zmniejszenie dawki CAPI	wysypka (14 [20%]), biegunka (osiem [12%]) oraz nudności lub wymioty (trzy [4%]).							
AEs, dane z Jones 2020	CAPI+FULV, N=69				PBO+FULV, N=71			
	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Biegunka	28 (41%)	18 (26%)	10 (14%)	0	21 (30%)	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)
Wysypka	15 (22%)	7 (10%)	14 (20%)	0	11 (15%)	2 (3%)	0	0
Hiperglikemia	17 (25%)	9 (13%)	3 (4%)	0	10 (14%)	0	0	0
Białkomocz	18 (26%)	8 (12%)	0	0	8 (11%)	0	0	0
Hipertriglicerydemia	32 (46%)	4 (6%)	1 (1%)	0	18 (25%)	2 (3%)	0	0
Zakażenie (w tym zakażenie dróg moczowych)	8 (12%)	14 (20%)	3 (4%)	1 (1%)	5 (7%)	6 (8%)	2 (3%)	0
Wymioty	17 (25%)	8 (12%)	2 (3%)	0	13 (18%)	2 (3%)	0	0
Zwiększone stężenie moczniku	12 (17%)	1 (1%)	0	0	6 (8%)	0	0	0
Zwiększone stężenie kreatyniny	9 (13%)	2 (3%)	0	0	4 (6%)	0	0	0
Ból pleców	12 (17%)	5 (7%)	0	0	7 (10%)	3 (4%)	1 (1%)	0
Zakażenie dróg moczowych	4 (6%)	6 (9%)	1 (1%)	0	2 (3%)	3 (4%)	0	0
Wydłużony odstęp QTc w EKG	22 (32%)	2 (3%)	0	0	15 (21%)	4 (6%)	0	0
Wysoki poziom cholesterolu	19 (28%)	4 (6%)	0	0	16 (23%)	2 (3%)	0	0
Obniżone stężenie hemoglobiny	14 (20%)	4 (6%)	0	0	7 (10%)	5 (7%)	1 (1%)	0
Hiperkalcemia	16 (23%)	1 (1%)	0	0	12 (17%)	0	0	0
Hipoalbuminemia	7 (10%)	4 (6%)	0	0	5 (7%)	1 (1%)	0	0
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	7 (10%)	3 (4%)	0	0	5 (7%)	0	0	0
Zwiększone stężenie LDL	14 (20%)	0	0	0	10 (14%)	0	0	0
Podwyższona aktywność ALT	16 (23%)	2 (3%)	0	0	12 (17%)	1 (1%)	2 (3%)	0
Ból brzucha	8 (12%)	2 (3%)	0	0	5 (7%)	1 (1%)	1 (1%)	0

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

Hipokalcemia	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0	0
Mdłości	30 (43%)	8 (12%)	0	0	31 (44%)	5 (7%)	0	0
Obniżone stężenie HDL	14 (20%)	0	0	0	12 (17%)	0	0	0
Hiponatremia	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0	0	1 (1%)	0
Nadciśnienie tętnicze	20 (29%)	21 (30%)	22 (32%)	0	23 (32%)	22 (31%)	17 (24%)	0
Ból (inny)	5 (7%)	1 (1%)	2 (3%)	0	5 (7%)	2 (3%)	0	0
Niedokrwistość	2 (3%)	1 (1%)	0	0	0	0	2 (3%)	0
Krwotok	0	0	0	0	0	0	0	0
Kaszel	5 (7%)	2 (3%)	0	0	5 (7%)	2 (3%)	0	0
Zmęczenie	24 (35%)	15 (22%)	1 (1%)	0	26 (37%)	12 (17%)	3 (4%)	0
Podwyższona aktywność ALP	15 (22%)	5 (7%)	1 (1%)	0	16 (23%)	4 (6%)	2 (3%)	0
Zwiększona liczba białych krwinek	7 (10%)	3 (4%)	0	0	7 (10%)	4 (6%)	0	0
Ból kończyn	6 (9%)	3 (4%)	0	0	6 (8%)	2 (3%)	2 (3%)	0
Objawy grypopodobne	6 (9%)	2 (3%)	0	0	7 (10%)	2 (3%)	0	0
Zmniejszona liczba neutrofilów	7 (10%)	1 (1%)	0	0	8 (11%)	1 (1%)	0	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	2 (3%)	0	0	1 (1%)	4 (6%)	0	0	0
Uderzenia gorąca	8 (12%)	2 (3%)	0	0	12 (17%)	0	0	0
Zaparcia	6 (9%)	0	0	0	9 (13%)	0	0	0
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	16 (23%)	2 (3%)	1 (1%)	0	21 (30%)	2 (3%)	0	0
Ból stawów	12 (17%)	5 (7%)	2 (3%)	0	17 (24%)	6 (8%)	0	0
Podwyższona aktywność AST	7 (10%)	2 (3%)	0	0	9 (13%)	2 (3%)	2 (3%)	0
Podwyższone tętno	5 (7%)	0	0	0	9 (13%)	0	0	0
Ból głowy	16 (23%)	1 (1%)	0	0	19 (27%)	4 (6%)	0	0
Duszność	1 (1%)	4 (6%)	0	0	9 (13%)	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)

Uwagi

- Badanie składało się z 4 etapów:

1. Badanie fazy 1b z eskalacją dawki, nierandomizowane (nieuwzględnione w tej wersji protokołu); obecnie zamknięte.

2. Podwójnie zaślepione, randomizowane, stratyfikowane, kontrolowane badanie fazy 2 porównujące CAPIO+FULV vs PBO+FULV (etapy 2-4). Dawka i schemat CAPI wybrane na podstawie wyniku badania 1 fazy. Etapy 2-4 różnią się tylko kwalifikowalnością pacjentów, w szczególności w odniesieniu do aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K.

Badanie fazy 2 jest podzielone na trzy etapy, ponieważ dane przedkliniczne potwierdzają koncepcję, że kapiwasertyb może być bardziej aktywny w nowotworach z aktywacją ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN. Badanie jest zaprojektowane w celu przetestowania tej koncepcji w warunkach klinicznych, z zaplanowaną wcześniej analizą okresową (*interim*).

Etap 2: Początkowa grupa uczestników zostanie włączona niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN. Prospektywna analiza ekspresji PTEN i statusu mutacji PIK3CA zostanie przeprowadzona w archiwalnych próbkach guzów i PIK3CA cfDNA w próbkach krwi przed randomizacją w celu ułatwienia stratyfikacji uczestników. Po

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

zrekrutowaniu 40 uczestników ze szlakami PI3K typu dzikiego (20 w każdym ramieniu leczenia) badanie przejdzie do etapu 3.

Etap 3: Analiza *interim* 40 uczestników ze szlakami PI3K typu dzikiego zostanie przeprowadzona przy użyciu protokołu analizy wielkości guza (TSA). Podczas gdy dane z etapu 2 są analizowane w celu przeprowadzenia analizy *interim* w celu określenia, czy CAPI może być korzystny dla uczestników z guzami typu dzikiego, uczestnicy będą nadal rekrutowani niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN.

Etap 4: Po przeanalizowaniu danych z etapu 2 kwalifikowalność do etapu 4 będzie zależeć od wyników TSA. W przypadku wykazania korzyści z dodania CAPI do FULV u osób z guzami typu dzikiego, uczestnicy będą nadal rekrutowani niezależnie od statusu aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN. Jeśli u uczestników z guzami dzikiego typu nie widać wyraźnych korzyści ze stosowania CAPI, wówczas rekrutacja zostanie ograniczona do uczestników z guzami zawierającymi mutacje PIK3CA. Decyzje te będą leżeć w gestii tymczasowego komitetu monitorującego dane (IDMC).

- Randomizacja centralna, do grup w stosunku 1:1, za pomocą IWRS, przy użyciu minimalizacji z 20% elementem losowym
- Randomizacja z uwzględnieniem czynników stratyfikacji:
 - Status aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K (oceniany na podstawie analizy mutacji PIK3CA w cfDNA i tkance nowotworowej oraz poziomu PTEN metodą IHC w tkance nowotworowej)
 - Status mutacji PIK3CA (typ dziki [WT] lub zmutowany)
 - Poziom PTEN (0/1+ w <10% komórek nowotworowych vs >1+ lub ≥10% komórek nowotworowych)
 - Oporność na wcześniejszą terapię AI (oporność pierwotna lub wtórna)
 - Oporność pierwotna zdef. jako 1) nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 mies. (tj. 26 tyg.) od zakończenia leczenia adjuwantowego AI lub 2) progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia AI i brak odpowiedzi na leczenie AI w ramach leczenia przerzutowego
 - Oporność wtórna zdef. jako 1) nawrót choroby po upływie >6 miesięcy (tj. 26 tygodni) od zakończenia leczenia adjuwantowego AI lub 2) progresja choroby po osiągnięciu korzyści klinicznej w trakcie terapii AI w leczeniu MBC
 - Mierzalna choroba (vs niemierzalna)
 - Status aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/PTEN zostanie określony na podstawie analizy genetycznej i IHC cfDNA oraz historycznie uzyskanej tkanki guza; analiza zostanie przeprowadzona w ciągu 10 dni roboczych od otrzymania materiału guza oraz próbek krwi lub osocza. Aby zminimalizować opóźnienie w leczeniu, uczestnicy rozpoczną przyjmowanie fulwestrantu w 1 dniu cyklu 1, a następnie zostaną zrandomizowani przed 15 dniem cyklu 1, w którym to momencie rozpoczną przyjmowanie CAPI lub PBO. Wyniki analizy cfDNA i tkanki guza należy zgłosić przed randomizacją.
- Zaślepienie: podwójne; kapiwasertyb i placebo w postaci powlekanych tabletek o identycznym wyglądzie, umieszczone w identycznym opakowaniu. Zaślepieniu podlegali uczestnicy, badacze, personel ośrodka badawczego, sponsor, aż do momentu odblokowania bazy danych.
- Analiza *per-protocol* – wszyscy pacjenci otrzymali leczenie, ale w niektórych ośrodkach przypadkowo pominięto przeprowadzenie skryningu w 28 przypadkach i poddano randomizacji pacjenta poza zakresem skryningu w 9 przypadkach. Stało się tak pomimo wcześniejszego potwierdzenia spełnienia wszystkich kryteriów kwalifikacji. Przypadki te zostały sprawdzone przez niezależną komisję monitorującą dane (IDMC) przed odślepieniem, a IDMC zalecił przeprowadzenie kolejnej analizy zgodnie z protokołem (PP2), wykluczając jedynie cztery przypadki niepowodzenia skryningu, które mogłyby potencjalnie wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wyniki badania.
- Status mutacji PIK3CA na początku badania oceniano centralnie. Zatopione w parafinie próbki tkanek tkance guza (pierwotny guz lub biopsja przerzutowa) analizowano pod kątem powszechnych mutacji PIK3CA eksonów 9 i 20 [metoda analizy mutacji została zmieniona z pirosekwencjonowania na ddPCR w trakcie badania, 9 listopada 2016 r., co zapewniło większą czułość w wykrywaniu mutacji].

Po pierwotnej analizie zastosowano istniejącą metodę ddPCR do pozostałych próbek tkanki guza, aby zidentyfikować aktywującą mutację AKT1 E17K. Test FoundationOne CDx (F1CDx) NGS Clinical Trial Assay (Foundation Medicine, Cambridge, MA, USA) został użyty do wykrycia wariacji pojedynczych nukleotydów, zmian insercji i delecji oraz zmian liczby kopii w DNA wyizolowanym z pozostałych utrwalonych formaliną i zatopionych w parafinie próbek tkanki guza. Test wykrywa wariacje pojedynczych nukleotydów, zmiany insercji i delecji, zmiany liczby kopii lub fuzje w 500 genach, w tym zmiany PIK3CA, AKT1 i PTEN, przy użyciu NGS cfDNA wyekstrahowanego z pozostałych próbek osocza.

Dodatkowo opracowano i zatwierdzono plan analizy statystycznej wtórnej, który określał, w jaki sposób uczestnicy zostaną przydzieleni do rozszerzonych podgrup ze zmienioną ścieżką (*expanded pathway-altered*) i bez zmienionej ścieżki (*expanded pathway non-altered*) w celu przeprowadzenia dodatkowej wstępnie określonej analizy eksploracyjnej punktu końcowego. W ramach rozszerzonego testowania guzy uczestników uznano za zmienione na ścieżce PI3K/AKT/PTEN, jeśli

FAKTION (NCT01992952; publikacje Jones 2020, Howell 2022; doniesienie konferencyjne Jones 2022)

badanie NGS tkanki guza lub osocza zidentyfikowało którykolwiek z następujących: AKT1 E17K, PIK3CA R88Q, N345K, C420R, E542K, E545X, Q546X, M1043I, M1043V, H1047X lub G1049R (gdzie X oznacza jakąkolwiek zmianę w reszcie aminokwasowej), szkodliwą mutację PTEN lub utratę genu PTEN. Uczestników przydzielono do rozszerzonej podgrupy ze zmienioną ścieżką (*expanded pathway-altered*), jeśli uzyskali dodatni wynik w którymkolwiek z nowych testów, nawet jeśli guz pierwotnie uznano za taki z niezmienioną ścieżką na podstawie ujemnych wyników pirosekwencjonowania PIK3CA lub ddPCR i immunohistochemii PTEN.

Uzyskano wynik testu NGS u 112 (80%) z 140 uczestników: 89 z próbki tkanki, 68 z próbki osocza, w tym 45, którzy mieli zarówno wyniki NGS tkanki, jak i osocza. W przypadku pozostałych 28 (20%) uczestników, dla których nie było dostępnej dodatkowej próbki tkanki lub osocza lub test NGS się nie powiódł, plan analizy statystycznej obejmował wstępnie określony algorytm w celu ustalenia, czy uczestnik powinien zostać przypisany do rozszerzonej podgrupy o zmienionej ścieżce, ponieważ jego guz przenosił mutację PIK3CA lub mutację AKT1 zidentyfikowaną przez ddPCR lub pirosekwencjonowanie. Ten algorytm badał zgodność między ddPCR lub pirosekwencjonowaniem a wykrywaniem mutacji PIK3CA i AKT1 metodą NGS i stwierdzał, że jeśli ponad 90% mutacji PIK3CA lub AKT1 zidentyfikowanych metodą ddPCR lub pirosekwencjonowania tkanki lub osocza zostało zidentyfikowanych również metodą NGS tkanki lub osocza, wówczas dodatni wynik ddPCR lub pirosekwencjonowania tkanki lub osocza będzie uważany za ważny. Zgodność między ddPCR lub pirosekwencjonowaniem (lub obydwoma metodami) a badaniem NGS wynosiła 86 (97%) z 89 dla próbek tkanek i 68 (100%) z 68 dla próbek osocza (98% łącznie). Tak więc uczestnicy z guzami, u których wykryto mutacje PIK3CA lub AKT1 metodą ddPCR lub pirosekwencjonowania (lub obydwoma metodami) tkanki lub osocza, zostali włączeni do rozszerzonej podgrupy ze zmienionymi szlakami, gdy nie były dostępne żadne wyniki NGS. Nie przypisano uczestników do rozszerzonej podgrupy ze zmienioną ścieżką lub ze ścieżką niezmienioną na podstawie wyników oryginalnego testu PTEN.

- Źródła danych:

- publikacja Jones 2020 – DCO 30.01.2019; główna publikacja,
- publikacja Howell 2022 – DCO 25.11.2021; uaktualnione wyniki OS, PFS,
- doniesienie konferencyjne Jones 2022 – DCO styczeń 2022; dojrzałe dane dla OS, uaktualniona analiza PFS.

15.9.3 SOLAR-1

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SOLAR-1.

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, równoległą grupą kontrolną, podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	198 ośrodków w 34 krajach	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Okres obserwacji	DCO 12.06.2018; mediana FU w kohorcie z mutacją PIK3CA 20,0 mies. (zakres: 10,7-33,3) [André 2019]. DCO 23.04.2020; mediana FU 42,4 mies. (zakres: 33,1-55,7) [André 2021]. Ramy czasowe badania: 26.07.2015 – 21.07.2017.		
Oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu mediany PFS wynoszącej 7 miesięcy w grupie kontrolnej, i rzeczywistego HR 0,6 (odpowiadającego medianie PFS 11,67 miesięcy w grupie badanej), 243 zdarzenia PFS były wymagane do uzyskania mocy badania 83,8% przy jednostronnym poziomie istotności 2,0%. Kohorta bez mutacji analizowana była przy jednostronnym poziomie istotności 0,5%. Zaplanowana wielkość populacji wynosiła około 560 pacjentów, odpowiednio 340 i 220 w kohortach z mutacją PIK3CA i bez takiej mutacji.		

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

Analiza
statystyczna

Całkowita liczba pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem CDK4/6 będzie ograniczona do 30% całkowitej liczby pacjentów.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS w populacji z mutacją PIK3CA) porównywano między grupami za pomocą stratyfikowanego testu log-rank przy jednostronnym poziomie istotności 2,0%. Obliczono, że 243 zdarzenia PFS byłyby wymagane do wykrycia HR 0,6 przy mocy statystycznej 83,8%. Przeprowadzono dwie analizy *interim* po udokumentowaniu 42% (*futility analysis*) i 78% (*efficacy analysis*) oczekiwanej liczby zdarzeń PFS. Całkowity współczynnik błędu I rodzaju analizowano przy użyciu granicy Haybittle-Peto. Z ogólnego poziomu alfa wynoszącego 0,02 dla kohorty z mutacją PIK3CA, 0,0001 zostało zużyte w analizie *interim* skuteczności; pozostawiło to poziom alfa wynoszący 0,0199 pozostały do zadeklarowania istotności statystycznej w analizie końcowej.

Kryteria *proof-of-concept*, opracowane w celu oceny, czy korzyść z leczenia została uzyskana w kohorcie kontrolnej z ujemnym biomarkerem, wymagały HR wynoszącego $\leq 0,60$ i prawdopodobieństwa *a posteriori* wynoszącego $\geq 90\%$, że prawdziwy HR wynosił $< 1,00$; dane z kohorty bez mutacji PIK3CA analizowano przy użyciu jednostronnego poziomu istotności 0,5%. Za pomocą funkcji O'Brien-Fleminga, niezależnej od granicy Haybittle'a-Peto użytej w pierwotnej analizie skuteczności, umożliwiono uniknięcie błędu I rodzaju (przy poziomie alfa 2,5%, równoważnym dwustronnemu poziomowi 5%, na podstawie korekty Bonferroniego) dla wszystkich hipotez i przy powtarzanym testowaniu hipotez dotyczących całkowitego przeżycia w analizach pośrednich i końcowych.

Stratyfikowany model regresji Coxa wykorzystano do oszacowania HR i 95% CI w analizie PFS. Celem uzyskania dodatkowych danych dla głównego punktu końcowego, oszacowano również PFS w losowej podgrupie opartej na audycie (*audit-based*), obejmującej 50% kohorty pacjentów z mutacją PIK3CA, przez niezależną komisję rewizyjną, której członkowie nie byli świadomi przydziału do grup badawczych. W obrębie każdej kohorty całkowite przeżycie było testowane tylko wtedy, gdy wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami w PFS.

Analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem danych od wszystkich pacjentów w dwóch kohortach (z mutacją PIK3CA i bez), którzy zostali poddani randomizacji (ITT), a analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- 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 jakiegokolwiek przyczyny

Punkty
końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe:

- OS w populacji z mutacją PIK3CA – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek 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

Interwencja i komparatory

- Alpelisyb + Fulwestrant [ALPE + FULV] – ALPE w dawce 300 mg (1 tabletkę 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.
- Placebo + Fulwestrant [PBO + FULV] – PBO dopasowane do ALPE, dawkowanie FULV tak jak w grupie ALPE.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub zgonu.

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. Po wznowieniu leczenia w niższej dawce:

- Jeśli ta sama toksyczność powróci z takim samym nasileniem, wówczas następne wznowienie leczenia musi zostać wznowione w niższej dawce, niezależnie od czasu trwania.

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

– Po zmniejszeniu dawki alpelisybu/placebo nie nastąpi ponowne zwiększenie dawki, nawet po ustąpieniu AE.

Zabroniona redukcja dawki FULV.

Jeśli pacjent wymaga opóźnienia dawki alpelisybu/placebo na >28 dni od planowanego dnia, wówczas pacjent musi zakończyć stosowanie alpelisybu/placebo, ale może kontynuować przyjmowanie fulwestrantu. Wszystkie zaplanowane badania będą nadal wykonywane. Jeśli fulwestrant jest wstrzymany na dłużej niż 35 dni od planowanego wstrzyknięcia, wówczas fulwestrant powinien zostać trwale przerwany. Pacjent może kontynuować przyjmowanie alpelisybu/placebo według uznania badacza do zakończenia badania, w takim przypadku wszystkie zaplanowane badania będą nadal wykonywane.

Pacjentki, które zakończyły stosowanie ALPE/PBO mogły kontynuować stosowanie FULV.

Po zakończonym leczeniu z innej przyczyny niż PD lub zgon u pacjentów kontynuowana będzie obserwacja pod kątem oceny skuteczności. Obserwacja pod kątem przeżycia całkowitego będzie kontynuowana bez względu na przyczynę zakończenia leczenia (z wyjątkiem wycofania zgody pacjenta lub jego utraty z obserwacji).

Kryteria zakończenia leczenia:

- Decyzja pacjenta
- AEs lub nieprawidłowości laboratoryjne
- Cięża
- Utrata z obserwacji
- Decyzja badacza
- Zgon
- Progresja choroby
- Zakończenie badania przez sponsora
- Problemy techniczne
- Stosowanie zabronionego leczenia
- Inne nieprzestrzeganie protokołu skutkujące ryzykiem bezpieczeństwa pacjenta

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ 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 – 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 <i>in situ</i> lub status IHC 0, 1+ lub 2+. Jeśli IHC wynosi 2+, wymagany jest ujemny wynik testu hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH, CISH lub SISH) przez lokalne laboratorium

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

- 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. Terapię 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 przeważającą 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)
 - ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl
 - Stężenie wapnia (skorygowany o stężenie albumin w surowicy) i magnezu w granicach normy lub ≤ 1 stopnia wg NCI-CTCAE, wersja 4.03, jeśli badacz uzna je za klinicznie nieistotne
 - Stężenie potasu w granicach normy lub korygowany suplementami
 - INR $\leq 1,5$
 - Klirens kreatyniny ≥ 35 ml/min przy użyciu formuły Cockcroft-Gault
 - ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby, w przypadku obecności przerzutów do wątroby ALT i AST $\leq 5 \times$ GGN
 - Całkowita bilirubina $<$ GGN, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, którzy mogą zostać włączeni tylko wtedy, gdy całkowita bilirubina wynosi $\leq 3,0 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq 1,5 \times$ GGN
 - FGP ≤ 140 mg/dl (7,7 mmol/l) i HbA1c $\leq 6,4\%$ (muszą być spełnione oba kryteria).
W przypadku pacjentów z FPG ≥ 100 mg/dl i/lub HbA1c $\geq 5,7\%$ (tj. progiem dla stanu przedcukrzycowego) podczas skryningu zaleca się zmiany stylu życia zgodnie z wytycznymi ADA, tj. zalecenia dietetyczne (np. małe, częste posiłki, niska zawartość węglowodanów, wysoka zawartość błonnika, zrównoważenie spożycie węglowodanów w ciągu dnia, trzy małe posiłki i 2 małe przekąski zamiast jednego dużego posiłku) oraz ćwiczenia. Konsultacja z diabetologiem jest wysoce zalecana.
 - Amylaza w surowicy na czczo $\leq 2 \times$ GGN
 - Lipaza w surowicy na czczo $\leq$ GGN
- Dostępna odpowiednia ilość próbki tkanki guza do centralnej analizy statusu mutacji PIK3CA. Konieczność przeprowadzenia jednej nowej lub niedawnej biopsji (pobranej w trakcie skryningu) lub archiwalny blok lub skrawki guza (minimum 15 skrawków z próbki chirurgicznej, minimum 20 skrawków z biopsji). Zaleca się dostarczenie próbki guza pobranej po ostatnim wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby. Zaleca się dostarczenie próbki guza pobranej po ostatnim wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby
- Status pomenopauzalny u kobiet, zdefiniowany jako wiek ≥ 60 lat lub w przypadku wieku < 60 lat brak miesiączki ≥ 12 miesięcy przy braku stosowania chemioterapii, tamoksifenu, toremifenu lub supresji czynności jajników i FSH (hormon folikulotropowy) oraz estradiol w zakresie pomenopauzalnym zgodnie z lokalnym zakresem normy.
W przypadku kobiet z brakiem miesiączki wywołanym terapią konieczne są seryjne pomiary FSH i/lub estradiolu w celu upewnienia się o obecności statusu pomenopauzalnego. Radioterapia jajników lub leczenie agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRHa) (octan gosereliny lub octan leuprolidu) nie jest dozwolone w celu wywołania supresji jajników w tym badaniu.
- U kobiet w wieku pomenopauzalnym zabroniona wcześniejsza radioterapia jajników lub wcześniejsze leczenie agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w celu indukcji supresji jajników

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

Kryteria wykluczenia

- 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 z taką terapią nie ustąpiły do stopnia ≤ 1 (z wyjątkiem łysienia) i/lub napromieniowanie $\geq 25\%$ 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 wywołujące *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.
– Dozwolono włączenie pacjentów, którzy ukończyli wcześniejszą terapię (w tym radioterapię i/lub operację) przerzutów do OUN ≥ 28 dni przed rozpoczęciem badania i guz OUN jest stabilny klinicznie w momencie skryningu i pacjent nie otrzymuje sterydów i/lub leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w przypadku przerzutów do mózgu
- Aktualnie współistniejący nowotwór lub nowotwór w ciągu 3 lat przed randomizacją (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego, raka skóry innego niż czerniak lub raka szyjki macicy poddanego radykalnej resekcji)
- Cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu 2 (stężenie glukozy na czczo >140 mg/dl [7,7 mmol/l] lub zawartość hemoglobiny glikowanej $>6,4\%$)
- Aktualnie udokumentowane zapalenie płuc (*pneumonitis*)
- Objawowa choroba narządów wewnętrznych lub jakiegokolwiek obciążenie chorobą, które według najlepszej oceny badacza czyni pacjenta niekwalifikującym się do terapii endokrynologicznej
- Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego lub choroby przewodu pokarmowego mogące znacząco wpłynąć na wchłanianie leków badanych (np. choroba wrzodowa, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania lub resekcja jelita cienkiego)
- Wynik w skali Childa Pugh B lub C
- Zakażenie HIV w wywiadzie (testowanie nie jest obowiązkowe)
- Klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenia kardiologiczne, w tym którekolwiek z poniższych:
 - Dusznica bolesna w wywiadzie, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), objawowe zapalenie osierdzia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
 - Udokumentowana zastoinowa niewydolność serca (klasyfikacja czynnościowa NYHA III-IV)
 - Udokumentowana kardiomiopatia
 - Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $<50\%$, w ocenie MUGA lub ECHO

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

- Jakiegokolwiek zaburzenia rytmu serca (np. częstoskurcz komorowy), całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok AV wysokiego stopnia (np. blok bifaskikularny, blok AV typu Mobitz II i blok AV trzeciego stopnia), arytmie nadkomorowe, węzłowe lub zaburzenia przewodzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zdef. jako SBP ≥ 160 mmHg i/lub DBP ≥ 100 mmHg, z lub bez leków przeciwnadciśnieniowych. Rozpoczęcie lub dostosowanie leków przeciwnadciśnieniowych jest dozwolone przed skryningiem
- Zespół długiego QT, obecność w wywiadzie rodzinnym idiopatycznej nagłej śmierci lub wrodzonego zespołu długiego QT lub którykolwiek z poniższych:
 - Obecność czynników ryzyka wystąpienia *torsades de pointes* (TdP), w tym niekorygowana hipokaliemia lub hipomagnezemia, niewydolność serca w wywiadzie lub klinicznie istotna/objawowa bradykardia w wywiadzie
 - Jednoczesne przyjmowanie leków, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT i/lub mogą powodować *torsades de pointes*, których nie można odstawić ani zastąpić bezpiecznym alternatywnym lekiem
- Bradykardia (częstość akcji serca < 50 w spoczynku), w ocenie EKG lub tętna
- Niemożność określenia odstępu QTcF na EKG podczas skryningu (tj.: nieczytelny lub niemożliwy do zinterpretowania) lub skorygowanego odstępu QT (QTcF) > 450 ms dla mężczyzn i > 460 ms dla kobiet (z wykorzystaniem korekty Fridericia). Wszystko ustalono na podstawie badania EKG (średnia z trzech powtórzeń EKG).
- Ostre zapalenie trzustki w ciągu 1 roku od skryningu lub przewlekłe zapalenie trzustki w wywiadzie
- Znana nadwrażliwość na alpelisyb lub fulwestrant, lub jakiegokolwiek składnik tych leków
- Jakiegokolwiek inny współistniejący poważny i/lub niekontrolowany stan medyczny, który zdaniem badacza stanowiłby przeciwwskazanie do udziału pacjenta w badaniu klinicznym (np. przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, ciężkie upośledzenie czynności wątroby itp.)
- Aktualny udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego lub urządzenia medycznego lub udział we wcześniejszym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w aktualnym badaniu lub w ciągu 5 okresów półtrwania dla badanego wcześniej produktu, w zależności który okres jest dłuższy.
- Aktywni seksualnie mężczyźni, chyba że zostali wysterylizowani (≥ 6 miesięcy przed skryningiem) lub stosowanie prezerwatywy podczas stosunku w trakcie przyjmowania leku i przez ≥ 8 miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania alpelisybu i/lub fulwestrantu. Nie zaleca się płodzenia dzieci w tym okresie. Prezerwatywa jest wymagana również u mężczyzn poddanych wazektomii, aby zapobiec podaniu leku za pośrednictwem płynu nasennego.
- Niezdolność do zrozumienia i przestrzegania instrukcji i wymagań badania

Charakterystyka populacji z mutacją PIK3CA	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Liczba miejsc przerzutów, n (%)	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Linia terapii choroby zaawansowanej, n (%)		
ALPE+FULV, N=169	63 (25-87)	0: 112 (66,3%) 1: 56 (33,1%) bd.: 1 (0,6%)	0 63 (37,3%) 58 (34,3%) 48 (28,4%)	Inhibitor CDK4/6: 9 (5,3%) CTH: 101 (59,8%)	88 (52,1%) 79 (46,7%)		
PBO+FULV, N=172	64 (38-92)	0: 113 (65,7%) 1: 58 (33,7%) bd.: 1 (0,6%)	1 (0,6%) 52 (30,2%) 60 (34,9%) 59 (34,3%)	Inhibitor CDK4/6: 11 (6,4%) CTH: 107 (62,2%)	89 (51,7%) 82 (47,7%)		
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki populacji w kohorcie z mutacją PIK3CA były dobrze zbalansowane między grupami.						
Przeptyw chorych w kohorcie PIK3CA	Skryning	Randomizacja (ITT, bezpieczeństwo)	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia			
				Ogółem	PD	AEs	Decyzja pacjenta Decyzja badacza

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

ALPE+FULV	1442	169 (100%)	169 (100%)	127 (75,1%)	93 (73,2%)	5 (2,3%)	16 (9,5%)	6 (4,7%)
PBO+FULV	[w tym chorzy z mutacją PIK3CA i bez takiej mutacji]	172 (100%)	172 (99,4%)	139 (80,8%)	117 (68,0%)	3 (1,7%)	6 (3,5%)	6 (3,5%)
Ogółem		341 (100%) [ogółem 572]	340 (99,7%)	266 (%)	210 (61,6%)	8 (%)	22 (%)	12 (%)

Wyniki

Analiza skuteczności, w populacji z mutacją PIK3CA

	ALPE +FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
Mediana (IQR) [zakres] ekspozycji na ALPE/PBO, dane z André 2019	5,5 (1,6-13,0) [0,0-29,0]	4,6 (1,9-13,1) [0,0-30,1]	
Względna intensywność dawki na ALPE/PBO, mediana %, dane z André 2019	82,7%	100%	
PFS, w ocenie badacza, Populacja ITT, dane z André 2019	N=169	N=172	
▪ Liczba zdarzeń			
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	11,0 (7,5; 14,5)	5,7 (3,7; 7,4)	0,65 (0,50; 0,85), p<0,001, IS
▪ 12-mies. PFS	46,3%	32,9%	
PFS, w BIRC, Populacja ITT, dane z André 2019	N=85	N=88	
▪ Liczba zdarzeń			
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	11,1 (7,3; 16,8)	3,7 (2,1; 5,6)	0,48 (0,32; 0,71)
OS, Populacja ITT, dane z André 2021	N=169	N=172	
▪ Liczba zdarzeń	87 (51,5%)	94 (54,7%)	
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	39,3 (34,1; 44,9)	31,4 (26,8; 41,3)	0,86 (0,64; 1,15), p=0,15
▪ Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia nie przekroczyły ustalonej granicy skuteczności (p≤0,0161).			
▪ Mediana FU dla oceny OS wyniosła 30,8 mies. (zakres: 0,4-53,4).			
PFS2, Populacja ITT, dane z André 2021	N=169	N=172	
▪ Liczba zdarzeń	118 (69,8%)	126 (73,3%)	
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	22,8 (18,5; 26,3)	18,2 (12,8; 22,2)	0,80 (0,62; 1,03)
TTP, Populacja ITT, analiza <i>post-hoc</i> , dane z André 2021	N=169	N=172	
▪ Liczba pacj. stos. CTH	95 (56,2%)	109 (63,4%)	
▪ Mediana (95% CI) [mies.]	23,3 (15,2; 28,4)	14,8 (10,5; 22,6)	0,72 (0,54; 0,95)
ORR, dane z André 2019	ALPE +FULV	PBO+FULV	
Wszyscy pacjenci	169	172	
Potwierdzona najlepsza odpowiedź	CR	2 (1,2%)	
	PR	20 (11,6%)	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

	StD	58 (34,3%)	63 (36,6%)
	ani CR ani PR	38 (22,5%)	25 (14,5%)
	PD	16 (9,5%)	53 (30,8%)
	Status nieznany	12 (7,1%)	9 (5,2%)
ORR	n	45	22
	% (95% CI)	26,6 (20,1; 34,0)	12,8 (8,2; 18,7)
CBR	n	104	78
	% (95% CI)	61,5 (53,8; 68,9)	45,3 (37,8; 53,1)
Pacjenci z chorobą mierzalną		126	136
	CR	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	PR	44 (34,9%)	20 (14,7%)
Potwierdzona najlepsza odpowiedź	StD	58 (46,0%)	63 (46,3%)
	ani CR ani PR	13 (10,3%)	45 (33,1%)
	PD	10 (7,9%)	6 (4,4%)
	Status nieznany	1 (0,8%)	2 (1,5%)
ORR	n	45	22
	% (95% CI)	35,7 (27,4; 44,7)	16,2 (10,4; 23,5)
CBR	n	72	60
	% (95% CI)	57,1 (48,0; 65,9)	44,1 (35,6; 52,9)

Analiza PROS, dane z Ciruelos 2021

- Wskaźniki *compliance* z kwestionariuszem były wysokie na początku badania ($\geq 93\%$ w obu ramionach leczenia) i podczas wizyt po zakończeniu badania (ogólnie około 90%, w zakresie od 79% do 95% w ramieniu leczenia alpelisybem i 84% do 95% w ramieniu leczenia placebo kohorty z mutacją PIK3CA w przypadku wizyt z ≥ 10 pacjentami w każdym ramieniu leczenia). Liczba brakujących kwestionariuszy była porównywalna w obu ramionach leczenia i nie zaobserwowano żadnego wzorca.

		ALPE +FULV		PBO+FULV		MD (95% CI)
		Średnia wart. pocz. (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	Średnia wart. pocz. (SD)	Średnia zmiana (95% CI)	
EORTC QLQ-C30, średni wynik (SD)						
Global Health Status/QoL		69,7 (21,0)	-3,50 (-8,02; 1,02)	68,0 (21,6)	0,27 (-4,48; 5,02)	-3,77 (-8,35; 0,80), p=0,101
■	Czas do pogorszenia (TTD), liczba zdarzeń, mediana [mies.]	n zdarzeń: 66/169	mediana: 14,8	n zdarzeń: 58/172	mediana: 14,8	HR=1,03 (0,72; 1,48)
EORTC QLQ-C30, podskala czynnościowa						

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

Funkcjonowanie fizyczne	80,9 (19,1)	-2,89 (-6,86; 1,08)	79,7 (20,2)	-3,57 (-7,66; 0,51)	0,69 (-2,41; 3,78), p=0,663
▪ Czas do pogorszenia (TTD), liczba zdarzeń, mediana [mies.]	n zdarzeń: 50/169	mediana: 19,4	n zdarzeń: 53/172	mediana: 19,7	HR=0,86 (0,58; 1,27)
Funkcjonowanie emocjonalne	78,9 (19,7)	-1,84 (-6,58; 2,90)	74,5 (21,0)	-1,97 (-6,85; 2,91)	0,13 (-3,56; 3,82), p=0,945
▪ Czas do pogorszenia (TTD), liczba zdarzeń, mediana [mies.]	n zdarzeń: 53/169	mediana: 17,8	n zdarzeń: 48/172	mediana: 20,4	HR=0,92 (0,62; 1,37)
Funkcjonowanie społeczne	87,2 (20,9)	-5,29 (-10,27; -0,31)	84,0 (23,3)	-0,31 (-5,48; 4,86)	-4,98 (-8,86; -1,09), p=0,012
▪ Czas do pogorszenia (TTD), liczba zdarzeń, mediana [mies.]	n zdarzeń: 51/169	mediana: 17,8	n zdarzeń: 41/172	mediana: 22,1	HR=1,06 (0,70; 1,61)
Rola społeczna (<i>role functioning</i>)	82,3 (27,0)	-6,59 (-12,55; -0,63)	80,9 (26,5)	-7,07 (-13,18; -0,96)	0,48 (-4,15; 5,11), p=0,838
Funkcjonowanie poznawcze	89,6 (16,9)	-2,05 (-6,00; 1,90)	88,4 (15,5)	-3,47 (-7,54; 0,59)	1,42 (-1,61; 4,46), p=0,357
EORTC QLQ-C30, podskala nasilenia objawów [zmniejszenie wyniku oznacza poprawę]					
Ból	26,0 (24,9)	0,95 (-4,60; 6,50)	25,1 (23,5)	4,34 (-1,38; 10,05)	p=0,13
Zmęczenie	24,4 (20,3)	9,85	28,9 (22,4)	3,34	p=0,014
Nudności i wymioty	3,7 (9,6)	6,97	4,6 (12,5)	4,14	p=0,019
Duszności	12,0 (23,1)		11,5 (23,2)		p=0,206
Bezsenna	21,5 (26,8)		28,4 (25,6)		p=0,394
Zmniejszenie apetytu	9,9 (18,3)	10,96	12,1 (20,4)	1,83	p<0,001
Zaparcia	13,3 (21,7)	-8,54	13,2 (21,3)	-3,61	p=0,004
Biegunka	3,7 (11,1)	13,39	3,0 (10,3)	1,63	p<0,001
Wpływ finansowy (<i>Financial Impact</i>)	10,1 (20,9)		15,3 (23,7)		p=0,065
BPI-SF, średni wynik (SD)					
Najgorszy ból (<i>Worst Pain</i>)	2,7 (2,8)		2,9 (2,8)		
▪ Poprawa w 24 tyg., %		42,0%		31,6%	p=0,090
▪ Pogorszenie w 24 tyg. %		24,0%		35,4%	
▪ Poprawa o ≥1 punkt, n/N		42/67		25/52	p=0,155
Wskaźnik nasilenia bólu (najgorszy, najmniejszy, średni i aktualny ból)	2,2 (2,2)		2,2 (2,1)		

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

Wskaźnik wpływu bólu na poszczególne obszary życia (*Pain Interference Index*) 1,7 (2,35) 1,9 (2,42)

Analiza bezpieczeństwa, w populacji z mutacją PIK3CA

	ALPE +FULV, N=169	PBO+FULV, N=172
Czasowe wstrzymanie ALPE/PBO	125 (74,0%)	55 (32,2%)
Redukcja dawki ALPE/PBO	108 (63,9%)	15 (8,8%)

Poszczególne AEs w populacji z mutacją PIK3CA

AEs	ALPE +FULV, N=169			PBO+FULV, N=172		
	Ogółem	3. stopnia	4. stopnia	Ogółem	3. stopnia	4. stopnia
Jakiegolwiek AEs	168 (99,4%)	116 (68,6%)	20 (11,8%)	152 (88,9%)	46 (26,9%)	11 (6,4%)
Hiperglikemia	110 (65,1%)	54 (32,0%)	8 (4,7%)	15 (8,8%)	0	1 (0,6%)
Biegunka	92 (54,4%)	13 (7,7%)	0	19 (11,1%)	1 (0,6%)	0
Nudności	77 (45,6%)	4 (2,4%)	0	34 (19,9%)	0	0
Wysypka	67 (39,6%)	22 (13,0%)	0	11 (6,4%)	1 (0,6%)	0
Zmniejszony apetyt	57 (33,7%)	1 (0,6%)	0	13 (7,6%)	0	0
Zapalenie jamy ustnej	45 (26,6%)	5 (3,0%)	0	11 (6,4%)	0	0
Zmniejszona masa ciała	45 (26,6%)	6 (3,6%)	0	1 (0,6%)	0	0
Wymioty	43 (25,4%)	0	0	16 (9,4%)	0	0
Zmęczenie	40 (23,7%)	5 (3,0%)	0	26 (15,2%)	0	0
Łysienie	36 (21,3%)	0	0	5 (2,9%)	0	0
Ból głowy	29 (17,2%)	2 (1,2%)	0	23 (13,5%)	0	0
Zaburzenia smaku	28 (16,6%)	0	0	6 (3,5%)	0	0
Astenia	27 (16,0%)	2 (1,2%)	0	22 (12,9%)	0	0
Zapalenie błony śluzowej	27 (16,0%)	3 (1,8%)	0	3 (1,8%)	0	0
Świąd	26 (15,4%)	2 (1,2%)	0	6 (3,5%)	0	0
Ból stawów	21 (12,4%)	1 (0,6%)	0	26 (15,2%)	1 (0,6%)	0

Poszczególne AEs w całej populacji (z mutacją PIK3CA i bez mutacji)

AEs	ALPE +FULV, N=284		PBO+FULV, N=287	
	Ogółem	3-4. stopnia	Ogółem	3-4. stopnia
SAEs	99 (34,9%)	82 (28,9%)	48 (16,7%)	43 (15,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	71 (25,0%)	37 (13,0%)	13 (4,5%)	11 (3,8%)
Zgon	7 (2,5%)		12 (4,2%)	

	ALPE +FULV, N=169	PBO+FULV, N=171

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

SOLAR-1 (NCT02437318; publikacje André 2019, Rugo 2020, André 2021, Ciruelos 2021)

Liczba pacj. z przerwami w podawaniu dawki	125 (74,0%)	55 (32,2%)
Przerwy w podawaniu dawki z powodu AEs	116 (68,6%)	27 (15,8%)
Liczba pacj. ze zmniejszeniem dawki	108 (63,9%)	15 (8,8%)
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	105 (62,1%)	8 (4,7%)
Przerwanie podawania dawki z AEs	43 (25,4%)	8 (4,7%)

- W dłuższym okresie obserwacji nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (André 2021).

Uwagi

- 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 – podwójne; placebo dopasowane wyglądem do alpelisybu. Zaślepieniu podlegają pacjenci, badacze, komisja BIRC i lokalni radiolodzy, od randomizacji do ostatecznego zablokowania bazy danych całego badania. Zespół badawczy Novartis będzie zaślepiony od momentu randomizacji do ostatecznej analizy PFS w każdej kohorcie.
- Pierwotna oporność – zdef. jako nawrót w ciągu 24 miesięcy, w trakcie adjuwantowej terapii hormonalnej lub progresja w ciągu 6 miesięcy, w trakcie terapii hormonalnej choroby zaawansowanej
- Wtórna oporność – zdef. jako nawrót po ≥ 24 miesiącach adjuwantowej terapii hormonalnej, nawrót w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu adjuwantowej terapii hormonalnej lub progresja po ≥ 6 miesiącach terapii hormonalnej choroby zaawansowanej.
- Pacjenci z nawrotem ≥ 12 miesięcy po zakończeniu adjuwantowej terapii hormonalnej i którzy nie byli leczeni w zaawansowanej chorobie, byli uważani za osoby z chorobą wrażliwą na hormonoterapię. Późniejsza poprawka do protokołu (z 30 sierpnia 2016 r.) określiła, że tacy pacjenci nie kwalifikują się do włączenia, aby skupić badanie na populacji odpornej na hormonoterapię.
- Źródła danych:
 - publikacja André 2019 – DCO 12.06.2018; główna publikacja,
 - publikacja Rugo 2020 – DCO 12.06.2018; dodatkowa ocena bezpieczeństwa, szczegółowe dane dotyczące zużycia leków
 - publikacja André 2021 – DCO 23.04.2020; końcowe wyniki OS, w populacji ogólnej oraz podgrupach; leczenie przeciwnowotworowe po zakończeniu badanego leczenia, PFS2; uaktualniona ocena bezpieczeństwa
 - publikacja Ciruelos 2021 – analiza PROs.

15.9.4 FTIH**Tabela 93. Charakterystyka (critical appraisal) badania FTIH.****FTIH (NCT01226316; publikacje Smyth 2020 i Smyth 2021)**

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

Metodyka

Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie I fazy		
Skala NICE	7/8 [1. +; 2. +; 3. +; 4. +; 5. +; 6. –; 7. +; 8. +]	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	AKT1: 16 międzynarodowych ośrodków; PTEN: 8 ośrodków w 6 krajach	Sponsor	AstraZeneca

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje *Smyth 2020* i *Smyth 2021*)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

Okres obserwacji	<u>AKT1</u>: Ramy czasowe badania: 10.2013 – 08.2018; DCO: 07.08.2018; Mediana FU: 8,1 mies. (zakres: 0-27,5) dla wszystkich leczonych CAPI, czyli również tych otrzymujących monoterapię, której wyniki nie były uwzględnione w niniejszym raporcie. PTEN: DCO: 06.2019.
Cel	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji oraz skuteczności terapii skojarzonej CAPI+FULV u chorych na MBC z obecnymi określonymi mutacjami ścieżki AKT1.
Analiza statystyczna	Ocena odpowiedzi wykonywana za pomocą CT lub MRI co dwa cykle przez 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby, zgonu lub wycofania z badania. Odpowiedzi były oceniane przez badacza zgodnie z RECIST v1.1 i wymagały potwierdzenia w . Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed pierwszą oceną odpowiedzi, byli uznawani za niemożliwych do oceny pod kątem najlepszej ogólnej odpowiedzi i nieodpowiadających na podstawie analizy ITT. DoR i PFS oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Pacjenci bez zdarzenia progresji w dniu analizy zostali ocenzeni w momencie ostatniej znanej oceny.
Wielkość populacji	Chociaż głównym punktem końcowym w tej części badania <i>FTIH</i> były bezpieczeństwo i tolerancja, wielkość ocenianych kohort z mutacją AKT1 i PTEN (oddzielnie) została określona za pomocą CBR24. Dla obu kohort terapii skojarzonej CAPI+FULV (bez wcześniejszego leczenia fulwestrantem i po leczeniu fulwestrantem) zaplanowano w protokole analizy, niezależnie dla każdej kohorty, w momencie gdy dla każdej z nich po 12 pacjentów (analiza <i>interim</i>) i 24 (analiza końcowa) można było ocenić pod kątem wystąpienia CBR24. Wielkość próby została oszacowana na podstawie wstępnie określonych wartości docelowych dla CBR24 wynoszących odpowiednio 65% i 40% dla pacjentów nie leczonych wcześniej fulwestrantem i leczonych fulwestrantem – dla wielkości próby wynoszącej 24 pacjentów na podgrupę uzyskano by 90% prawdopodobieństwo odpowiednio co najmniej 13 i 7 odpowiedzi CBR. Po przeprowadzeniu analizy <i>interim</i> w podgrupie pacjentów z mutacją AKT1 (publikacja <i>Smyth 2020</i>) rekrutacja do podgrupy chorych nie leczonych wcześniej fulwestrantem została wstrzymana, podczas gdy do podgrupy wcześniej leczonej fulwestrantem była kontynuowana i ukończono planowy nabór. Osiem kolejnych pacjentów, którzy byli w trakcie skryningu w momencie zamknięcia każdej z podgrup, otrzymało pozwolenie na włączenie do badania, co dało łącznie 16 i 28 pacjentek odpowiednio w podgrupach bez wcześniejszego fulwestrantu i wcześniej leczonych fulwestrantem. Natomiast, w przypadku kohorty pacjentów z mutacją PTEN (publikacja <i>Smyth 2021</i>), w momencie zaplanowanej analizy <i>interim</i>, w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych fulwestrantem nie uzyskano oczekiwanej wartości dla CBR24 (wynoszącej 65%), więc rekrutacja została wstrzymana, co skutkowało uzyskaniem wielkości tej podgrupy tylko 12 pacjentów. Z kolei w podgrupie chorych wcześniej leczonych fulwestrantem uzyskano zakładany próg skuteczności CBR24 (wynoszący 40%) i rekrutacja była kontynuowana. Jednakże z powodu trudności w rekrutacji tej rzadkiej populacji pacjentów, ta ostatnia podgrupa również została zamknięta przed zrekrutowaniem 24 pacjentów (okres włączania wynosił około 29 miesięcy). Uznano, że dostępne dane od 19 pacjentów są wystarczające, aby zapewnić rozsądną (<i>reasonable</i>) szansę na analizę jakiegokolwiek sygnału skuteczności. Analizy końcowe zaplanowano w takim momencie, aby wszyscy pacjenci mieli możliwość uzyskania 24 tygodni leczenia. Analiza końcowa dla podgrupy z mutacją AKT1 była przeprowadzona 7 sierpnia 2018 r. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kapiwasertybu (N=44), byli oceniani pod kątem bezpieczeństwa. Dane dotyczące skuteczności przedstawiono dla 43 pacjentek z mutacją AKT1^{E17K} – wykluczono jedną pacjentkę z mutacją inną niż E17K (AKT1^{E40K}). Natomiast w przypadku analizy końcowej dla podgrupy z mutacją PTEN, odcięcie danych nastąpiło w czerwcu 2019 r. – w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 12 chorych nieleczonych wcześniej fulwestrantem i 19 leczonych tym lekiem. W momencie odcięcia danych spośród kohorty pacjentów z mutacją AKT1 1 (6,3%) chory z podgrupy nieleczonych wcześniej FULV i 5 (17,9%) pacjentów leczonych wcześniej FULV kontynuowało leczenie, a spośród pacjentów z mutacją PTEN terapię kontynuowało odpowiednio 1 (8,3%) i 2 (10%) pacjentów. Główną przyczyną zakończenia leczenia CAPI+FULV było wystąpienie progresji choroby – w kohorcie z mutacją AKT1 u 68,8% pacjentów nieleczonych wcześniej FULV i 50,0% chorych leczonych wcześniej FULV, a wśród pacjentów z mutacją PTEN – odpowiednio u 83,3% i 70% pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w badaniu.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje *Smyth 2020* i *Smyth 2021*)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ocena bezpieczeństwa i tolerancji.

Drugorzędowe punkty końcowe:

**Punkty
końcowe**

- Odpowiedź obiektywna (ORR), zdefiniowana jako potwierdzona częściowa odpowiedź (PR) lub całkowita odpowiedź (CR);
- Czas trwania odpowiedzi (DoR), zdefiniowany jako czas od potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu;
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zdefiniowana jako czas od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby lub zgonu;
- Wskaźnik korzyści klinicznej po 24 tygodniach (CBR24), zdefiniowany jako odpowiedź na chorobę (PR lub CR) lub choroba stabilna przez ≥ 24 tygodnie

Interwencja i komparator

Terapia skojarzona CAPI +FULV

Kapiwasertyb (CAPI) w rekomendowanej dawce 400 mg, podawany doustnie, 2 razy dziennie (BID) [dawka dobową 800 mg], przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy, powtarzane co tydzień.

Fulwestrant (FULV) podawany w zalecanej dawce. Cykl leczenia – 3 tygodnie.

Monoterapia CAPI [tylko w *Smyth 2020*]; nie uwzględniona w niniejszym raporcie

Kapiwasertyb (CAPI) w rekomendowanej dawce 480 mg, w monoterapii, podawany doustnie, 2 razy dziennie (BID), przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy, powtarzane co tydzień. Cykl leczenia – 3 tygodnie.

Ekspozycja na leczenie, modyfikacje dawkowania i przedwczesne zakończenie leczenia CAPI

Oceniany parametr		Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN		
		CAPI+FULV, N=44			CAPI+FULV, N=31		
		Nieleczeni FULV, N=16	Leczeni FULV, N=28	Ogółem, N=44	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=19	Ogółem, N=31
Średnia intensywność dawki CAPI (SD) [%]		92% (11)	96% (23)	94% (20)	bd.	bd.	bd.
Dawka dobową CAPI	Średnia [mg]	762	783	775	bd.	bd.	bd.
	Mediana (zakres) [mg]	791 (619-800)	800 (659-800)	799 (619-800)	bd.	bd.	bd.
Mediana całkowitego czasu trwania leczenia CAPI (zakres) [dni]		116 (15-709)	123 (4-838)	123 (4-838)	102,5 (24-410)	103 (22-740)	103 (22-740)
Mediana aktualnego czasu trwania leczenia CAPI (zakres) [dni]		67 (4-401)	72 (4-476)	72 (4-476)	bd.	bd.	bd.

Względna intensywność dawki to rzeczywista intensywność dawki podana w stosunku do zamierzonej intensywności dawki aż do progresji lub rzeczywistego ostatniego dnia dawkowania;

Średnia dawka dobową = całkowita dawka/rzeczywisty czas trwania leczenia;

Całkowity czas trwania leczenia = data ostatniej dawki, w której podano dawkę >0 mg – data pierwszej dawki + 1;

Rzeczywisty czas trwania leczenia = całkowity czas trwania leczenia, z wyłączeniem przerw w dawkowaniu i planowanych okresów „bez dawki” w przypadku dawkowania przerywanego (schemat „4 dni przyjmowania, 3 dni przerwy”).

Populacja

**Kryteria
włączenia**

- MBC oporny na standardową terapię
- Wiek ≥ 18 lat

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje Smyth 2020 i Smyth 2021)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

Kryteria wykluczenia		- Status ECOG 0 lub 1 - Pisemna zgoda na udział w badaniu Podgrupa z mutacją AKT1 [część E]: Mutacja AKT1^{E17K}, oceniona lokalnie lub centralnie Podgrupa z mutacją PTEN [część F]: Mutacja PTEN, potwierdzona lokalnie (za kwalifikujące się zmiany w genie PTEN uznano szkodliwą mutację w genie PTEN lub utratę kopii genu PTEN); Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni			
		- aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego - wcześniejsze leczenie katalitycznymi inhibitorami AKT (dozwolona była wcześniejsza ekspozycja na wszystkie inne leki celowane na szlak PI3K/AKT/mTOR, w tym allosteryczne inhibitory AKT) - klinicznie istotne nieprawidłowości metabolizmu glukozy, zdefiniowane jako (≥ 1 z poniższych): - rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2 (niezależnie od leczenia) - wyjściowa wartość glikemii na czczo ≥ 7 mmol/l - stężenie HbA1c $> 8\%$ (> 64 mmol/mol).			
Charakterystyka populacji		Podgrupa z mutacją AKT1		Podgrupa z mutacją PTEN	
		CAPI+FULV, N=43		CAPI+FULV, N=31	
		Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=19
Wiek	mediana*/średnia^ (zakres) [lata]	58* (42-76)	56* (39-76)	51^ (31-68)	55^ (42-70)
Liczba kobiet	n (%)	15 (100%)	28 (100%)	12 (100%)	19 (100%)
Rasa, n (%)	Biała	9 (60%)	18 (64%)	10 (83%)	16 (84%)
	Azjatycka	6 (40%)	5 (18%)	0	1 (5%)
	Czarna	0	1 (4%)	1 (8%)	1 (5%)
	Inna/ brakujące dane	0	4 (14%)	1 (8%)	1 (5%)
Status ECOG, n (%)	0	4 (27%)	10 (36%)	5 (42%)	8 (42%)
	1	11 (73%)	18 (64%)	7 (58%)	11 (58%)
Status receptora hormonalnego, n (%)	ER+, PR+	11 (73%)	23 (82%)	10 (83%)	17 (89%)†
	ER+, PR-	4 (27%)	5 (18%)	2 (17%)	1 (5%)†
[Obejmuje biopsję guza pierwotnego i zmiany przerzutowej]	HER2-	15 (100%)	28 (100%)	11 (92%)	17 (89%)
	HER2+	0	0	1 (8%)	2 (11%)
Przerzuty do narządów wewnętrznych	n (%)	12 (80%)	23 (82%)	12 (100)	16 (84%)
Liczba wcześniejszych schematów terapii przeciwnowotworowej, mediana (zakres)	Ogółem	4 (1-7)	6 (2-12)	7 (1-11)	7 (3-13)
	Chemioterapia	2 (0-5)	2 (0-6)	4 (0-10)	2 (1-8)
	Terapia hormonalna	1 (0-4)	4 (2-6)	2 (0-4)	4 (1-6)
Wcześniejsze stos. inhibitora	CDK4/6	1 (7%)	11 (39%)	1 (8%)	12 (63%)
	mTOR	2 (13%)	9 (32%)	3 (25%)	9 (47%)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje *Smyth 2020* i *Smyth 2021*)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

	P13K	1 (7%)	4 (14%)	0	2 (11%)
Wyjściowe różnice między grupami	Odnotowano różnice w wyjściowych charakterystykach pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej fulwestrantem w obrębie kohort pacjentów z mutacją AKT1 i PTEN.				
	Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=43		CAPI monoterapia, N=20	CAPI+FULV, N=32	
Przebieg chorych	Nieleczeni FULV, N=15	Leczeni FULV, N=28	[podgrupa nie-uwzględniona w raporcie]	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=20
Źródło danych	<i>Smyth 2020</i>			<i>Smyth 2021</i>	
Skryning	64 ▪ Obecność mutacji AKT1 ^{E17K} n=63 ▪ Brak mutacji AKT1 ^{E17K} n=1			32 ▪ Obecność mutacji PTEN n=32	
Otrzymanie leczenia (FAS), Analiza bezpieczeństwa	44 (100%) Nieleczeni FULV, N=16 (100%) Leczeni FULV, N=28 (100%)		20 (100%)	32 (100%) Nieleczeni FULV, N=12 (100%) Leczeni FULV, N=20 (100%)	
Analiza skuteczności	15 (93,8%)	28 (100%)	20 (100%)	12 (100%)	19 (95%) ^a
Zakończenie leczenia	15 (93,8%)	23 (82,1%)	19 (95%)	11 (91,7%)	17 (85%)
–PD	11 (68,8%)	14 (50,0%)	11 (55%)	10 (83,3%)	14 (70%)
–AEs	1 (6,3%)	4 (14,3%)	2 (10%)		1 (5%)
–Decyzja pacjenta	1 (6,3%)	1 (3,6%)	3 (15%)		
–Inne	2 (12,5%)	4 (14,3%)	3 (15%)	1 (8,3%)	2 (10%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	1 (6,3%)	5 (17,9%)	1 (5%)	1 (8,3%)	2 (10%)

a 1 pacjent wycofany, nie uwzględniony w analizie.

Wyniki

Analiza skuteczności

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii CAPI+FULV; badanie I fazy FTIH (*Smyth 2020* i *Smyth 2021*)

	Podgrupa z mutacją AKT1			Podgrupa z mutacją PTEN		
	CAPI+FULV, N=44			CAPI+FULV, N=31		
AEs	Nieleczeni FULV, N=16	Leczeni FULV, N=28	Ogółem, N=44	Nieleczeni FULV, N=12	Leczeni FULV, N=9	Ogółem, N=31
Źródło danych	<i>Smyth 2020</i>			<i>Smyth 2021</i>		
AEs związane z leczeniem CAPI			38 (86%)	11 (91,7%)	18 (94,7%)	29 (93,5%)
AEs o nasileniu ≥3 stopnia				6 (50,0%)	11 (57,9%)	17 (54,8%)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje *Smyth 2020* i *Smyth 2021*)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

AEs prowadzące do zgonu	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych z czasowym wstrzymaniem i/lub modyfikacją dawki, n (%)	11 (69%)	11 (39%)	22 (50%)			
Czasowe wstrzymanie dawkowania CAPI z powodu AEs, n (%)	9 (56%)	10 (36%)	19 (43%)			
AEs prowadzące do zakończenia CAPI	1 (6%)	4 (14%)	5 (11%)	0	1 (5,3%) ¹	1 (3,2%)
AEs prowadzące do redukcji dawki CAPI	2 (13%)	2 (7%)	4 (9%)	0	1 (5,3%) ²	1 (3,2%)
SAEs				6 (50,0%)	5 (26,3%)	11 (35,5%)
SAEs związane z leczeniem				1 (8,3%)	2 (10,5%)	3 (9,7%)

¹ nadwrażliwość na lek;

² biegunka.

AEs odnotowane u >10% pacjentów leczonych CAPI+FULV; badanie I fazy *FTIH* (*Smyth 2020* i *Smyth 2021*).

AEs	Podgrupa z mutacją AKT1				Podgrupa z mutacją PTEN	
	CAPI+FULV, N=44				CAPI+FULV, N=31	
	Ogółem	≥3 stopnia	Związane z leczeniem	≥3 stopnia związane z leczeniem	Ogółem	≥3 stopnia
Źródło danych	<i>Smyth 2020</i>				<i>Smyth 2021</i>	
Jakiegokolwiek AEs	43 (97,7%)		38 (86%)	9 (21%)	31 (100%)	17 (55%)
Biegunka	28 (64%)	2 (5%)	26 (59%)	2 (5%)	21 (68%)	2 (6%)
Nudności	23 (52%)	2 (5%)	13 (30%)	1 (2%)	14 (45%)	1 (3%)
Wymioty	11 (25%)	1 (2%)	7 (16%)	0	9 (29%)	1 (3%)
Hiperglikemia	9 (21%)	3 (7%)	8 (18%)	2 (5%)	5 (16%)	1 (3%)
Zmęczenie	10 (23%)	1 (2%)	8 (18%)	1 (2%)	7 (23%)	0
Zmniejszenie apetytu	14 (32%)	1 (2%)	7 (16%)	1 (2%)	4 (13%)	0
Wysypka plamisto-grudkowa	10 (23%)	5 (11%)	9 (21%)	4 (9%)	5 (16%)	3 (10%)
Ból pleców	9 (21%)	2 (5%)				
Ból brzucha	7 (16%)	0	2 (5%)	0	5 (16%)	1 (3%)
Zapalenie jamy ustnej	9 (21%)	0	6 (14%)	0		
Zwiększona aktywność AST	8 (18%)	2 (5%)				
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	5 (11%)	0	2 (5%)	0	7 (23%)	0
Niedokrwistość	7 (16%)	1 (2%)				
Zwiększona aktywność ALT	6 (14%)	3 (7%)				
Świąd	6 (14%)	0	3 (7%)	0	4 (13%)	0
Gorączka	6 (14%)	0				

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje Smyth 2020 i Smyth 2021)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

Astenia	7 (16%)	0		
Kaszel	5 (11%)	0		
Ból głowy	4 (9%)	1 (2%)		9 (29%) 2 (6%)
Suchość skóry	4 (9%)	0	3 (7%)	0
Ból stawów	6 (14%)	0		
Przekrwienie błony śluzowej nosa (<i>nasal congestion</i>)	4 (9%)	0		
Zwiększona aktywność ALP	5 (11%)	0		
Suchość w ustach	1 (2%)	0	0	0
Zaparcia	3 (7%)	0		5 (16%) 0
Zmniejszona liczba neutrofilii	5 (11%)	1 (2%)		
Zmniejszona masa ciała	5 (11%)	0		
Nadciśnienie tętnicze	3 (7%)	1 (2%)		
Ból mięśni	1 (2%)	0		
Wzdęcia (<i>flatulence</i>)				4 (13%) 0

Uwagi

- Badanie FTIH [NCT01226316] to prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie I fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji kapiwasertybu (AZD5363), u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi oraz określenie dawki i schematu, które można stosować w przyszłości. Badanie ocenia, w jaki sposób organizm radzi sobie z lekiem (tj. szybkość wchłaniania i usuwania leku). W badaniu analizowano również aktywność przeciwnowotworową kapiwasertybu u pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym nowotworem piersi, nowotworami ginekologicznymi lub innymi nowotworami litymi ze zmianami w genach AKT1/PIK3CA lub PTEN.
- Badanie składało się z kilku etapów (A do F), w pierwszych częściach ustalano wielkość dawki i schemat dawkowania leku u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (A, B), a w kolejnych analizowano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapiwasertybem (C, D) oraz terapii skojarzonej z fulwestrantem (E, F). W niniejszym raporcie włączono tylko wyniki dotyczące terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem (CAPI+FULV) u chorych na przerzutowego raka piersi (MBC), ER-dodatniego, ze stwierdzoną zmianą na ścieżce AKT – włączono 2 publikacje: Smyth 2020 prezentującą wyniki w podgrupie z mutacją AKT1 [część E] oraz Smyth 2021 zawierającą wyniki w podgrupie z mutacją PTEN [część F] (w publikacji Smyth 2020 dostępne był również wyniki monoterapii kapiwasertybem, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie).

Ograniczenia metodyki:

- Badanie nie miało formalnej mocy badawczej pozwalającej na porównanie skuteczności leczenia terapii skojarzonej kapiwasertybem z fulwestrantem w podgrupach osób wcześniej nieleczonych fulwestrantem i tych, które były nim wcześniej leczone.
- Pomimo rozpoczęcia badania w 16 ośrodkach na całym świecie, rzadkość występowania mutacji AKT1^{E17K} doprowadziła do powolnego naboru (22 miesiące na włączenie 44 pacjentów do kohorty poddanej leczeniu skojarzonemu CAPI+FULV), pomimo wdrożenia centralnego skryningu metodą BEAMing w osoczu, oprócz testów lokalnych. W przypadku mutacji PTEN, rzadkość mutacji spowodowała na tyle wolną rekrutację pacjentów wcześniej leczonych fulwestrantem, że pomimo długiego okresu (około 29 miesięcy) nie udało się włączyć zaplanowanej wielkości populacji (włączono tylko 12 pacjentów).
- Różnice w wyjściowej charakterystyce włączonej populacji mogły mieć wpływ na obserwowane różnice skuteczności pomiędzy chorymi leczonymi wcześniej fulwestrantem (obserwowano większą skuteczność terapii CAPI+FULV) a pacjentami nie przyjmującymi wcześniej fulwestrantu (podgrupa o gorszym rokowaniu – na podstawie uzyskanych wyników).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

FTIH (NCT01226316; publikacje *Smyth 2020* i *Smyth 2021*)

Część E: Podgrupa z mutacją AKT1 – w skrócie nazywana dalej AKT1;

Część F: Podgrupa z mutacją PTEN – w skrócie nazywana dalej PTEN

Ograniczenia dotyczące populacji:

- Do podgrupy z mutacją PTEN włączono 3 (9,7%) pacjentów z rakiem piersi HER2-dodtnim [1 (8%) spośród chorych wcześniej nieleczonych fulwestrantem i 2 (11%) spośród chorych leczonych wcześniej fulwestrantem];
- W podgrupie z mutacją PTEN oraz w podgrupie z mutacją AKT wśród chorych wcześniej nieleczonych fulwestrantem nie wszyscy stosowali wcześniej terapię hormonalną, o czym świadczy wynik mediany i zakresu dotyczący liczby wcześniej-szych schematów terapii przeciwnowotworowych przedstawiony w tabeli z charakterystyką wyjściową populacji: w podgr. PTEN mediana 2 (zakres: 0-4) – czyli przynajmniej jeden pacjent nie stosował wcześniej terapii hormonalnej, a to stanowi prawie 10% danej podgrupy; w podgr. AKT mediana 1 (zakres: 0-4) – czyli przynajmniej jeden pacjent nie stosował wcześniej terapii hormonalnej.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...	31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	31
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	31
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	32
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą [kluczowe pytania dla PS bez metaanalizy: 2, 4, 5, 7, 9, 13, 14] (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	39
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie kapiwasertybu 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.	40
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i> ; CAPI+FULV vs FULV.....	56
Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badań <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	56
Tabela 9. Etapy badania <i>FAKTION</i>	58
Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	60
Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniach <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	62
Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach według narzędzia RoB2.	64
Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	68
Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań <i>CAPitello-291</i> (Turner 2023) i <i>FAKTION</i> (Howell 2022) – populacja z mutacją ścieżki sygnałowej AKT.	79
Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna, badania <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	84
Tabela 16. Opis interwencji stosowanych w badaniach <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	87
Tabela 17. Zużycie leku; CAPI+FULV vs FULV; badania <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	93
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPitello-291</i> , <i>FAKTION</i>	100
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	103
Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza, dodatkowe wyniki; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	106
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza, analiza w podgrupach; CAPI+FULV vs PBO+FULV, badanie <i>CAPitello-291</i> (Turner 2023).	108
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BIRC, CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPitello-291</i>	112
Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPitello-291</i> , <i>FAKTION</i>	114

Tabela 24. Przeżycie całkowite (PFS), CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanalizy badań <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> ...	117
Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS); dodatkowe wyniki, CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> , <i>FAKTION</i>	120
Tabela 26. Czas do drugiej progresji choroby (PFS2); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i>	121
Tabela 27. Czas do pierwszej następnej chemioterapii (TFSC); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i>	123
Tabela 28. Obiektywna odpowiedź na leczenie; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> , <i>FAKTION</i>	124
Tabela 29. Najlepsza odpowiedź na leczenie i korzyść kliniczna; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i>	127
Tabela 30. Odpowiedź na leczenie; dodatkowe wyniki; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> , <i>FAKTION</i>	128
Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi (DoR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	135
Tabela 32. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ocena BIRC; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i>	136
Tabela 33. Jakość życia, ocena wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i> (<i>Oliveira 2024</i>).....	139
Tabela 34. Jakość życia, ocena wg kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23; dodatkowe wyniki; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i> (<i>Oliveira 2024</i> , <i>Rugo 2024b</i>).....	141
Tabela 35. Jakość życia, ocena wg kwestionariusza PGI-TT; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i> (<i>Oliveira 2024</i>).....	145
Tabela 36. Jakość życia, ocena wg kwestionariusza PRO-CTCAE; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i> (<i>Oliveira 2024</i>).....	147
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie AEs; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	148
Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne SAEs; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	152
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	167
Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne AEs w 3-4. stopniu nasilenia; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	185
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa w populacji z mutacją w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> ; AEs bez względu na stopień nasilenia; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i>	199
Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa w populacji z mutacją w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> ; AEs w 3-4. Stopniu nasilenia; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPItello-291</i>	201
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badania I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).....	203
Tabela 44. Przepływ pacjentów w badania I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).....	205

Tabela 45. Kryteria selekcji do badania I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).	207
Tabela 46. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).	210
Tabela 47. Ekspozycja na leczenie, modyfikacje dawkowania i przedwczesne zakończenie leczenia CAPI; badania <i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>	211
Tabela 48. Ekspozycja na leczenie, modyfikacje dawkowania i przedwczesne zakończenie leczenia CAPI; badanie I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).	212
Tabela 49. Ocena skuteczności terapii CAPI+FULV; badanie I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).	213
Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji terapii CAPI+FULV; badanie I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).	215
Tabela 51. AEs odnotowane u >10% pacjentów leczonych CAPI+FULV; badanie I fazy <i>FTIH</i> (<i>Smyth 2020</i> i <i>Smyth 2021</i>).	216
Tabela 52. Zestawienie punktów końcowych rozpatrywanych w kontekście możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.	218
Tabela 53.	221
Tabela 54.	223
Tabela 55.	226
Tabela 56.	237
Tabela 57.	239
Tabela 58.	240
Tabela 59.	241
Tabela 60.	243
Tabela 61.	244
Tabela 62.	246
Tabela 63.	248
Tabela 64.	249
Tabela 65.	251
Tabela 66.	253

Tabela 67. [REDACTED]	254
Tabela 68. [REDACTED]	262
Tabela 69. Działania niepożądane (<i>ChPL Truqap® 2024</i>).	269
Tabela 70. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.	275
Tabela 71. Badania w toku oceniające kapiwasertyb z fulwestranem w docelowej populacji pacjentów z rakiem piersi.	275
Tabela 72. Ocena badania <i>CAPitello-291</i> przy użyciu narzędzia ROB2.	312
Tabela 73. Ocena badania <i>FAKTION</i> przy użyciu narzędzia ROB2.	314
Tabela 74. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	317
Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	319
Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	319
Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	320
Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	321
Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	321
Tabela 80. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	321
Tabela 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	322
Tabela 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	322
Tabela 83. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	324
Tabela 84. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	325
Tabela 85. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	328
Tabela 86. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.	334
Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	339
Tabela 88. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	340
Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	340
Tabela 90. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CAPitello-291</i>	341
Tabela 91. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>FAKTION</i>	356

Tabela 92. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>SOLAR-1</i>	370
Tabela 93. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>FTIH</i>	380

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	54
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>	66
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; 1. wariant metaanalizy badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i> : podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPitello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania <i>FAKTION</i> (Turner 2023, Howell 2022).	104
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; CAPI+FULV vs PBO+FULV; 2. wariant metaanalizy badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i> : podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPitello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania <i>FAKTION</i> (Turner 2023, Howell 2022).	105
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza; analiza w podgrupach; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>CAPitello-291</i> (Turner 2023).	111
Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS), CAPI+FULV vs PBO+FULV; 1. wariant metaanalizy badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i> : podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPitello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną zgodnie z rozszerzoną diagnostyką, z badania <i>FAKTION</i> (Turner 2023, Howell 2022).	118
Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS), CAPI+FULV vs PBO+FULV; 2. wariant metaanalizy badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i> : podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT z badania <i>CAPitello-291</i> vs podgrupa ze zmianą na ścieżce sygnałowej AKT, wykrywaną za pomocą NGS, z badania <i>FAKTION</i> (Turner 2023, Howell 2022).	119
Wykres 8. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena ilorazu szans (OR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	125
Wykres 9. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena korzyści względnej (RB); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	126
Wykres 10. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena różnicy ryzyka (RD); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	126
Wykres 11. Odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena ilorazu szans (OR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	131
Wykres 12. Odpowiedź na leczenie (ORR, CBR, PD, Std) – ocena korzyści względnej (RB); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	132
Wykres 13. Odpowiedź na leczenie (PD) – ocena ryzyka względnego (RR); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	133
Wykres 14. Odpowiedź na leczenie (ORR, CBR, PD, StD) – ocena różnicy ryzyka (RD); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPitello-291</i> oraz <i>FAKTION</i>	134

Wykres 15. Odpowiedź na leczenie (PD) – ocena różnicy ryzyka (RD); CAPI+FULV vs PBO+FULV; metaanaliza badań <i>CAPItello-291</i> oraz <i>FAKTION</i> .	135
Wykres 16. Częstość występowania jakichkolwiek AEs; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	150
Wykres 17. Częstość występowania jakichkolwiek AEs; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	150
Wykres 18. Częstość występowania AEs prowadzących do zgonu; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	151
Wykres 19. Częstość występowania AEs prowadzących do zgonu; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	151
Wykres 20. Częstość występowania ciężkich wymiotów; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	158
Wykres 21. Częstość występowania ciężkich wymiotów; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	158
Wykres 22. Częstość występowania ciężkiej hiperkalcemii; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	159
Wykres 23. Częstość występowania ciężkiej hiperkalcemii; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	159
Wykres 24. Częstość występowania ciężkiego bólu w kończynach; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	160
Wykres 25. Częstość występowania ciężkiego bólu w kończynach; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	160
Wykres 26. Częstość występowania ciężkiego wysięku opłucnowego; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	161
Wykres 27. Częstość występowania ciężkiego wysięku opłucnowego; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	161
Wykres 28. Częstość występowania ciężkiej gorączki; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	162
Wykres 29. Częstość występowania ciężkiej gorączki; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	162
Wykres 30. Częstość występowania ciężkiego bólu pleców; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	163
Wykres 31. Częstość występowania ciężkiego bólu pleców; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	163

Wykres 32. Częstość występowania ciężkich zakażeń skórnych; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	164
Wykres 33. Częstość występowania ciężkich zakażeń skórnych; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	164
Wykres 34. Częstość występowania ciężkiego bólu brzucha; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	165
Wykres 35. Częstość występowania ciężkiego bólu brzucha; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	165
Wykres 36. Częstość występowania ciężkiej niedokrwistości; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	166
Wykres 37. Częstość występowania ciężkiej niedokrwistości; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	166
Wykres 38. Częstość występowania biegunki; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	174
Wykres 39. Częstość występowania biegunki; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	174
Wykres 40. Częstość występowania wysypki; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	175
Wykres 41. Częstość występowania wysypki; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	175
Wykres 42. Częstość występowania nudności; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	176
Wykres 43. Częstość występowania nudności; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	176
Wykres 44. Częstość występowania zmęczenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	177
Wykres 45. Częstość występowania zmęczenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	177
Wykres 46. Częstość występowania wymiotów; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	178
Wykres 47. Częstość występowania wymiotów; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	178
Wykres 48. Częstość występowania bólu głowy; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i>	179

Wykres 49. Częstość występowania bólu głowy; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	179
Wykres 50. Częstość występowania hiperglikemii; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	180
Wykres 51. Częstość występowania hiperglikemii; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	180
Wykres 52. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	181
Wykres 53. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	181
Wykres 54. Częstość występowania niedokrwistości; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	182
Wykres 55. Częstość występowania niedokrwistości; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	182
Wykres 56. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	183
Wykres 57. Częstość występowania zakażeń dróg moczowych; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	183
Wykres 58. Częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	184
Wykres 59. Częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	184
Wykres 60. Częstość występowania biegunki w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	191
Wykres 61. Częstość występowania biegunki w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	192
Wykres 62. Częstość występowania wysypki w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	192
Wykres 63. Częstość występowania wysypki w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	193
Wykres 64. Częstość występowania zmęczenia w 3-4. stopniu nasilenia; ryzyko względne; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	193
Wykres 65. Częstość występowania zmęczenia w 3-4. stopniu nasilenia; różnica ryzyka; CAPI+FULV vs PBO+FULV; badania <i>CAPItello-291</i> i <i>FAKTION</i> .	194

Wykres 87.		245
Wykres 88.		247
Wykres 89.		247
Wykres 90.		249
Wykres 91.		249
Wykres 92.		250
Wykres 93.		251
Wykres 94.		252
Wykres 95.		252
Wykres 96.		253
Wykres 97.		254
Wykres 98.		260
Wykres 99.		261
Wykres 100.		266
Wykres 101.		267

Piśmiennictwo

- ABC 2024** 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.
- Abushanab 2023** Abushanab AK, Mousa MT, Mustafa MT, Qawaqzeh RA. The efficacy and safety of Capi-vasertib (AZD5363) in the treatment of patients with solid tumor: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(9):799-805. DOI:10.1080/14740338.2023.2218085
- André 2019** André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(20):1929-1940. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
- André 2021** 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. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.011
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Truqap® 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Truqap® (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormono- niezależnego, 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. Kraków 2024
- ASCO 2024a** 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.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brandão 2020** Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, Piccart M, de Azambuja E, Debiasi M, Lambertini M. Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis. *ESMO Open* 2020; 5(4). DOI:10.1136/esmoopen-2020-000842

- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Cardoso 2020** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, El-zayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- Cho 2016** Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography.* 2016 Oct;35(4):281-8.
- ChPL Truqap® 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Truqap® z dnia 17.06.2024 r. – EMEA/H/C/006017/0000, data publikacji na stronie EMA: 11.07.2024 r.
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1820.htm>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Ciruelos 2021** Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, Levy C, Forget F, Delgado Mingorance JI, Safrá 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 Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1. *J Clin Oncol* 2021; 39(18):2005-2015. DOI:10.1200/JCO.20.01139
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2024** European Medicines Agency (EMA). Truqap (capivasertib).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truqap>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- EORTC 2020** EORTC QLQ-BR23. Specimen.
Dostępne online pod adresem: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-BR23-English-1.1.pdf>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- EPAR 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Truqap. EMA/236868/2024. 25 April 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- EPAR Piqray 2020** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Piqray. EMA/CHMP/321881/2020. 28 May 2020. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.

- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- FAERS 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- FDA Label – Truqap 2024** FDA Label. TRUQAP® (capivasertib) tablets, for oral use. Revised: 09/2024.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Gerratana 2021** Gerratana L, Davis AA, Polano M, Zhang Q, Shah AN, Lin C, Basile D, Toffoli G, Wehbe F, Puglisi F, Behdad A, Platanias LC, Gradishar WJ, Cristofanilli M. Understanding the organ tropism of metastatic breast cancer through the combination of liquid biopsy tools. *Eur J Cancer* 2021;143:147-57
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Han 2020** Han Y, Wang J, Wang Z, Xu B. Comparative efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2020; 44(6). DOI:10.1016/j.crrprobcancer.2020.100606
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Howell 2022** 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 cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(7):851-864. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00284-4
- Howell 2024 (do-niesienie konfe-rencyjne)** Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Murillo SM, Okera M, Park Y, Sohn JH, Toi M, Tokunaga E, Zhukova L, Lloyd A, De Bruin E, Egile C, D'Cruz C, Turner N. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the Phase 3 CAPitello-291 trial. *Cancer Res* 2024; 84(9). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS23-PS17-03
- Howlander 2018** Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Jun;27(6):619-626.

- Huppert 2023** Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2023;73:480-515.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jones 2020** Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, Madden TA, Bale C, Bezechny 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 metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3):345-357. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30817-4
- Jones 2022** Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale CJ, Bezechny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, De Bruin E, Schiavon G, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): Overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(16). Ab#1005
- Krzemieniecki 2023** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2023 Kraków 2023.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Martorana 2021** Martorana F, Motta G, Pavone G, Motta L, Stella S, Vitale SR, Manzella L, Vigneri P. AKT inhibitors: New weapons in the fight against breast cancer? *Front Pharmacol* 2021;12:662232.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mollon 2020** Mollon LE, Anderson EJ, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, Tang DH, Davis LE. A systematic literature review of the prognostic and predictive value of PIK3CA mutations in HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20:e232-e43.
- Mosele 2020** Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, Le Tourneau C, Sablin MP, Lacroix L, Enrico D, Miran I, Jovelet C, Bièche I, Soria JC, Bertucci F, Bonnefoi H, Campone M, Dalenc F, Bachelot T, Jacquet A, Jimenez M, André F. . Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31:377-86.
- MZ 24/10/2023** 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

- Oliveira 2023** Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, Hu X, Jhaveri K, Loibl S, Morales S, Okera M, Park YH, Sohn J, Tokunaga E, Zhukova L, Wadsworth I, Schiavon G, Foxley A, Turner N. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial. ESMO Open 2023; 8(1). DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101376
- Oliveira 2024** Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Toi M, Jhaveri K, Krivorotko 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. doi:10.1016/S1470-2045(24)00373-5
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Paplomata 2014** Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. Ther Adv Med Oncol 2014;6:154-66.
- Piekarski 2005** Piekarski J. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer- the current state of knowledge. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2005;9(9):371-379.
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. Oncol Clin Pract 2020; 6:5. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
- Rugo 2020** Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerdá 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. DOI:10.1016/jannonc.2020.05.001
- Rugo 2024** 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. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103697
- Rugo 2024a** 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. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103205
- Shao 2024** Shao H, Zhao M, Guan A-J, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. A network meta-analysis of efficacy and safety for first-line and second/further-line therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. BMC Med 2024; 22(1). DOI:10.1186/s12916-023-03238-2
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

- Smyth 2020** Smyth LM, Batist G, Meric-Bernstam F, Kabos P, Spanggaard I, Lluch A, Jhaveri K, Varga A, Wong A, Schram AM, Ambrose H, Carr TH, de Bruin EC, Salinas-Souza C, Foxley A, Hauser J, Lindemann JPO, Maudsley R, McEwen R, Moschetta M, Nikolaou M, Schiavon G, Razavi P, Banerji U, Baselga J, Hyman DM, Chandarlapaty S. Selective AKT kinase inhibitor capivasertib in combination with fulvestrant in PTEN-mutant ER-positive metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7(1):44. DOI:10.1038/s41523-021-00251-7
- Smyth 2021** Smyth LM, Tamura K, Oliveira M, Ciruelos EM, Mayer IA, Sablin MP, Biganzoli L, Ambrose HJ, Ashton J, Barnicle A, Cashell DD, Corcoran C, de Bruin EC, Foxley A, Hauser J, Lindemann JPO, Maudsley R, McEwen R, Moschetta M, Pass M, Rowlands V, Schiavon G, Banerji U, Scaltriti M, Taylor BS, Chandarlapaty S, Baselga J, Hyman DM. Capivasertib, an AKT Kinase Inhibitor, as Monotherapy or in Combination with Fulvestrant in Patients with AKT1 (E17K)-Mutant, ER-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(15):3947-3957. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3953
- Stemke-Hale 2008** Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, Carey M, Hu Z, Guan Y, Sahin A, Symmans WF, Pusztai L, Nolden LK, Horlings H, Berns K, Hung MC, van de Vijver MJ, Valero V, Gray JW, Bernardis R, Mills GB, Hennessy BT. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008;68:6084-91.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Turner 2023** 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. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(22):2058-2070. DOI:10.1056/NEJMoa2214131
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Vasan 2019** Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_10):x3-x11.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 23.10.2024 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Xu 2022** Xu H, Wang Y, Han Y, Wu Y, Wang J, Xu B. CDK4/6 inhibitors versus PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: An updated systematic review and network meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *Front Oncol* 2022; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.956464
- Zhang 2023** Zhang T, Xie D, Ye X, Wang Y, Sun X, Zhao Q, Ren T. Addition of PI3K/AKT/mTOR inhibitors to fulvestrant for advanced HR+/HER2- breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2023; 19(20):1439-1450. DOI:10.2217/fon-2022-1220