

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa OT.423.1.11.2025.9.MR z dnia 7 marca 2025 r.

W odpowiedzi na uwagi dotyczące całości analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1) Uwagi do całości analiz:

W ramach przedłożonych analiz HTA, w tym w szczególności w ramach kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu, w zakresie charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania, uwzględniono nieaktualną definicję populacji docelowej (w szczególności dotyczy to zmiany zapisów dot. doprecyzowania populacji, w której CAPI+FULV może być stosowany w ramach pierwszej linii leczenia). Proszę o dostosowanie całości analiz do zapisów uzgodnionego programu lekowego (UPL).

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) i analizy klinicznej (AKL) prawidłowo uwzględniono jako komparator: hormonoterapię (letrozol, anastrozol, eksemestan lub tamoksyfen) z lub bez skojarzenia z inhibitorami cyklinozależnych kinaz 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib).

Dodatkowo należałoby uwzględnić finansowane w PL B.9.FM. leczenie inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (II linia leczenia zaawansowanego raka piersi). W opinii Agencji w ramach AKL należy wykonać przynajmniej zestawienie tabelaryczne wyników odpowiednich badań, w analizie ekonomicznej (AE) dokonać porównania kosztów terapii oraz w analizie wpływu na budżet (AWB) uwzględnić przejmowanie udziałów inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem przez wnioskowaną interwencję.

Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją w całości.

uzasadnienie (§ 4., § 5. oraz § 6. Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W poniższej tabeli zaprezentowano uaktualnioną wersję kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu (PICOS), dotyczącą charakterystyki populacji. Aktualizacja wynika ze zmiany wprowadzonej przez Ministra Zdrowia w treści programu lekowego już po złożeniu wniosku, doprecyzowującej, że zastosowanie kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii dotyczy tylko pacjentów, którzy otrzymali terapię uzupełniającą inhibitorem CDK 4/6, a która to zmiana związana jest z planowanym wejściem inhibitorów CDK 4/6 do refundacji w leczeniu uzupełniającym od 1 kwietnia 2025 r.

Tabela 1. 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.:	- wczesny rak piersi; - brak ekspresji receptorów steroidowych;

	– 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: <i>PIK3CA</i> lub <i>AKT1</i> lub <i>PTEN</i>; ▪ możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; ▪ stan pomenopauzalny u kobiet albo mężczyźni; ▪ sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG ▪ chorzy w drugiej lub trzeciej linii leczenia, po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych po menopauzie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, lub w pierwszej linii (tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6)	▪ 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> ▪ dopuszczano badania nie definiujące w kryteriach włączenia konieczności wcześniejszego zastosowania inhibitorów CDK 4/6 na konkretnym etapie leczenia lub statusu menopauzalnego, poszukując następnie wyników w podgrupach
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	▪ kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem (CAPI+FULV) stosowany zgodnie z aktualną ChPL w drugiej lub trzeciej linii leczenia lub w pierwszej linii pod warunkiem, że była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6	▪ kapiwasertyb stosowany w monoterapii lub w dawkowaniu niezgodnym z aktualną ChPL lub stosowany poza 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 cyklinozależnych 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	▪ badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne ▪ opisy przypadków, serie przypadków ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

	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	
--	---	--

Uwzględnienie aktualnych kryteriów PICOS nie wpływa na zmianę włączonych do analizy badań, zatem przedstawiony przegląd systematyczny jest zgodny ze zaktualizowaną definicją populacji docelowej. Włączeniu do raportu podlegają 2 badania RCT, CAPItello-291 i FAKTION, oraz badanie bez randomizacji FTIH. Należy podkreślić, że w badaniu CAPItello-291 dopuszczano wcześniejsze zastosowanie inhibitorów CDK 4/6, także na etapie leczenia uzupełniającego.

W piśmie AOTMiT wskazano również, że w analizach jako komparator dla kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestranem należy uwzględnić dodatkowo terapię inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestranem w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Należy jednak zaznaczyć, że na tym etapie choroby w przypadku wykrycia najczęściej występującej mutacji, tj. mutacji genu PIK3CA aktualnie możliwe jest zastosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem, jako leczenia celowanego molekularnie, i jest to komparator rzeczywisty i zgodny z praktyką kliniczną. Jedynie w populacjach nieobjętych finansowaniem alpelisybu z fulwestranem (zmiana tylko w genach AKT1 lub PTEN) teoretycznie można rozważać zastosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestranem. W praktyce klinicznej jednak, pacjentka rozpoczynająca leczenie choroby zaawansowanej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w pierwszej linii leczenia powinna otrzymać inhibitor CDK 4/6 w połączeniu z hormonoterapią (od 1 kwietnia będzie mogła otrzymać inhibitory CDK 4/6 już w leczeniu uzupełniającym), a dopiero w kolejnych etapach leczenia może zostać włączony kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestranem. Dzieje się tak, ponieważ terapia inhibitorami CDK4/6 jest uznawana za pierwszy krok w leczeniu i złoty standard postępowania z uwagi na wykazane w badaniach wydłużenie PFS, a w niektórych przypadkach także OS. Oznacza to, że w praktyce polskiej chora już w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej otrzyma leczenie inhibitorami CDK 4/6, przez co porównywanie kapiwasertybu z inhibitorami CDK 4/6 w II linii leczenia należy uznać za nieodpowiednie, bowiem w programie lekowym B.9.FM istnieje jednorazowa możliwość ich zastosowania. Dodatkowo istotnym czynnikiem decydującym o wyborze ścieżki terapeutycznej jest status molekularny każdej chorej, bowiem zastosowanie kapiwasertybu uwarunkowane jest pozytywnym wynikiem badania genetycznego. Zatem w przypadku pojedynczych chorych, które z różnych względów wbrew wytycznym klinicznym nie otrzymały leczenia cyklolibami w I linii, w pierwszej kolejności zastosowane zostaną inhibitory CDK4/6 jako terapie dostępne dla wszystkich pacjentek, zamiast przeprowadzania diagnostyki molekularnej (co równocześnie wyklucza możliwość rozpoczęcia leczenia kapiwasertybem). W tej sytuacji kapiwasertyb stosowany będzie również dopiero po terapii inhibitorami CDK4/6 i po przeprowadzeniu niezbędnych badań diagnostycznych.

Ponadto dostępne dane kliniczne nie umożliwiają wiarygodnego porównania tych interwencji, nawet w postaci sugerowanego przez analityków Agencji prostego zestawienia wyników - ze względu na różnice populacyjne takie postępowanie obciążone jest dużym ryzykiem błędu i wręcz niezasadne.

W badaniu *CAPItello-291*, w populacji ze zmianami w genach na ścieżce sygnałowej AKT, około 72% otrzymało wcześniej inhibitory CDK4/6, co dodatkowo potwierdza ugruntowaną pozycję tej grupy leków

we wcześniejszej linii leczenia (dopuszczano także chorych otrzymujących to leczenie na etapie uzupełniającym). Istotnym jest również, że chorych ze zmianami tylko w AKT1 lub PTEN było łącznie 70 (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 lub nawet zastawienia wyników (w drugim badaniu z grupą kontrolną FAKTION nie wyróżniono wyników w podgrupach ze względu na te konkretne markery genetyczne). Ponadto prośba AOTMiT wymagałaby ograniczenia porównania tylko do wyników w II linii leczenia choroby zaawansowanej, co dodatkowo je uniemożliwia.

Z kolei w badaniach klinicznych inhibitory CDK4/6 **nie zostały ocenione w kontekście podgrup pacjentów z mutacjami** genów, które są obligatoryjnie wymagane dla leczenia kapiwasertybem (tj. wymaga się udokumentowania obecności co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA lub AKT1 lub PTEN*) i ich stosowanie nie jest uwarunkowane przeprowadzeniem diagnostyki genetycznej. Zatem, porównanie tych dwóch grup leków (kapiwasertyb vs inhibitory CDK4/6) nie uwzględnia różnorodności biologicznej i genetycznej pacjentów, co może prowadzić do mylnych wniosków. W związku z tym, zestawienie wyników z obu grup nie jest do końca informacyjne, ponieważ pacjenci, którzy otrzymali kapiwasertyb, to inna podgrupa kliniczna pacjentów, z różnymi oczekiwaniami co do skuteczności terapii.

Dodatkowo należy zauważyć, że w AWA dla leku Piqray ocenianego w zbliżonej do leku Truqap® populacji refundacyjnej ankietowany ekspert kliniczny wskazywał, że w polskiej praktyce klinicznej najczęściej stosowaną HT jest fulwestrant lub skojarzenie inhibitora CDK4/6 z fulwestrantem. Ostatecznie jednak Analitycy AOTMiT wskazali, że wybór fulwestrantu reprezentującego HT jako jedyne komparatora był prawidłowy (AWA Piqray 2021), pomimo, że w badaniu SOLAR-1 tylko około 5-6% chorych otrzymało uprzednio inhibitory CDK4/6 i istniała szersza możliwość porównania pośredniego z tymi lekami.

Biorąc pod uwagę argumentację przedstawioną powyżej oraz w przedłożonej wraz z wnioskiem analizie problemu decyzyjnego należy uznać, że terapia inhibitorami CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem (jako terapia mająca zastosowanie w pierwszej kolejności) nie stanowi właściwego komparatora dla kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN.

Uwaga 2) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.

W AE posługiwano się nieaktualnym komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 28/08/2024), podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był komunikat z 29.10.2024 r. ¹

W analizie uwzględniono również nieaktualną na dzień złożenia wniosku uchwałę Nr 5/2024/IV z 02.04.2024 r., podczas gdy dostępna była uchwała Nr 29/2024/IV z 17.10.2024 r. ²

Dodatkowo należy wskazać, iż wykorzystane w AE zarządzenie 175/2023/DGL i zarządzenie 57/2023/DSOZ mają status dokumentów uchylonych zgodnie z Bazą Aktów Własnych NFZ.

³

¹ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8694.html> [dostęp: 07.03.2025 r.]

² <https://www.nfz.gov.pl/zarzadenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html> [dostęp: 07.03.2025 r.]

³ <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/tabBrowser/mainSearch> [dostęp: 07.03.2025 r.]

uzasadnienie (§ 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na uwagę Agencji wykonano aktualizację analiz: ekonomicznej (Załącznik nr 1.1), wpływu na budżet (Załącznik nr 1.2) oraz wersji elektronicznej modelu AE i BIA (Załącznik nr 1.3). W szczególności, do aktualizacji danych kosztowych wykorzystano następujące obowiązujące dokumenty:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r
- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31-12-2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2025/DSOZ z dnia 21-01-2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- Zarządzenie Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30-01-2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2024 r.
- Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r.
- Dane z najnowszych przetargów na dostawy leków z 2025 r., odnalezione w serwisie platformazakupowa.pl

Uwaga 3)

W AKL nie wskazano wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b. Powyższe dotyczy braku włączenia do analizy przeglądu systematycznego:

Shirvani A, Sabbagh Seddigh S, Haddad M, Amiri F, Fattahi F, Alipour Limaee E. Clinical Outcome of Combinations of Endocrine Therapy with Targeted Therapy in Women with HR+/HER2- Postmenopausal Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. International Journal of Scientific Research in Dental and Medical Sciences. 2024;6(2): 74-84.

uzasadnienie (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wskazany przez Agencję przegląd systematyczny (PS) Shirvani 2024 prezentuje ocenę terapii endokrynologicznej skojarzonej z terapią celowaną stosowanej u kobiet z HR-dodatnim (HR+), HER2-ujemnym (HER2-), zaawansowanym rakiem piersi po menopauzie, w pierwszej i drugiej/kolejnej linii leczenia. Kryteria przeglądu są szersze niż założenia poczynione w raporcie, jednak w ramach wykonanego przez autorów opracowania wyszukiwania włączono jedno badanie uwzględnione również w raporcie – badanie FAKTION. W przeglądzie Shirvani 2024 wykonano metaanalizę danych uzyskanych z włączonych badań klinicznych dla poszczególnych rodzajów terapii skojarzonej. W przypadku terapii kapiwasertybem skojarzonym z fulwestrantem (CAPI+FULV) jedynym włączonym badaniem było

FAKTION. W ramach zaprezentowanych wyników przedstawiono HR dla następujących punktów końcowych: PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) oraz OS (przeżycie całkowite), w podziale dla linii leczenia (pierwsza linia, druga/kolejne linie leczenia). Jedynymi wynikami zaprezentowanymi dla oceny terapii kapiwasertybem skojarzonym z fulwestrantem w drugiej/kolejnych liniach leczenia chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi są hazardy względne wystąpienia zgonu oraz progresji choroby: w przypadku PFS dla porównania CAPI+FULV vs FULV HR = 0,56 (95% CI: -0,03; 1,15), a dla OS HR = 0,66 (95% CI: -0,12; 1,44). Należy jednak zwrócić uwagę, że podane wyniki przedziałów ufności znacznie różnią się od wyników przedstawionych w publikacji Howell 2022 ⁴, prezentującej wyniki tego porównania z badania FAKTION, gdzie dla PFS HR = 0,56 (95% CI: 0,38; 0,81), a dla OS HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,97). Autorzy przeglądu Shirvani 2024 w opisie analizy statystycznej podali informację, że w obliczeniach wykorzystano iloraz szans, iloraz ryzyka i iloraz ryzyka z 95% przedziałem ufności (CI), model o stałym efekcie (*fixed*) oraz metodę odwrotnej wariancji. Nie jest więc możliwe zidentyfikowanie przyczyn różnic uzyskanych wyników względem prezentowanych w danych źródłowych badania FAKTION.

Metaanalizy przedstawione w przeglądzie budzą wątpliwości merytoryczne. Po pierwsze, wyniki opisano jako HR z 95% przedziałem ufności, jednak ujemne wartości wskazują, że nie mógł to być hazard względny. Nie był to również hazard względny przedstawiony na skali logarytmicznej, gdyż wyniki badań pierwotnych po zlogarytmowaniu prezentowały odmienne wartości (dodatkowo, w badaniach pierwotnych np. FAKTION efekt PFS był istotny statystycznie, natomiast w analizie przedstawionej w przeglądzie – nieistotny według zaprezentowanych przedziałów ufności). Po drugie, zwraca uwagę fakt, że wagi przedstawione na wykresach metaanaliz wskazują jedną, powtarzającą się wartość, co sugeruje, że w obliczeniach metaanalizy tych efektów przyjęto (najprawdopodobniej w wyniku pomyłki) jedną wartość błędu standardowego dla każdego metaanalizowanego efektu. Ponadto wydaje się, że w ramach przeglądu systematycznego błędnie zidentyfikowano doniesienia konferencyjne dla niektórych badań jako osobne badania, w związku z czym w jednej metaanalizie uwzględniano zarówno wynik badania, jak i ten sam wynik opisany wcześniej w doniesieniu konferencyjnym, jako wyniki dwóch oddzielnych badań. Biorąc wszystkie te ograniczenia pod uwagę, przegląd systematyczny prezentuje bardzo niską jakość, przedstawia błędne wyniki, i nie powinien być brany pod uwagę w jakimkolwiek wnioskowaniu o efektywności ocenianego leczenia.

Co więcej należy zwrócić uwagę, że prezentowane wyniki CAPI+FULV dotyczą populacji ogólnej badania FAKTION, uwzględniającej zarówno pacjentów z jak i bez zmian na ścieżce sygnałowej AKT, a populację docelową raportu stanowią chorzy z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Z uwagi na szereg uchybień metodycznych prezentowane w przeglądzie Shirvani 2024 wyniki są niewiarygodne i błędne, odstąpiono więc od szerszej jego charakterystyki i uwzględnienia w raporcie.

⁴ Howell SJ, et al. 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

Uwaga 4)

W ramach AKL nie opisano wszystkich punktów końcowych, które oceniano w badaniu CAPItello-291 przedstawionych w protokole badania ⁵, w tym w szczególności dodatkowych eksploracyjnych punktów końcowych dot. oceny jakości życia.

uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W protokole do badania CAPItello-291 założono ocenę dodatkowych eksploracyjnych punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia. Jednak w publikacji Oliveira 2024 ⁶, prezentującej wyniki oceny punktów raportowanych przez pacjenta (analiza PROs, ocena jakości życia) podano informację, że niektóre punkty końcowe były zakładane protokołem, ale ich wyniki nie zostały przedstawione. Dotyczyło to oceny skali EQ-5D-5L, oceny ogólnego wrażenia pacjenta dotyczące nasilenia objawów związanych z nowotworem – za pomocą kwestionariusza PGIS (the Patient Global Impression–Severity) oraz oceny wrażenia zmiany stanu zdrowia – za pomocą kwestionariusza PGIC (the Patient Global Impression–Change).

„Additional exploratory endpoints not reported in this paper include The European Quality of Life 5-Domain 5-Level Scale (known as EQ-5D-5L), the patient global impression of severity of cancer symptoms, which was assessed using the Patient Global Impression–Severity (known as PGIS), and the impression of change in health status, which was assessed using the Patient Global Impression–Change (known as PGIC).”

Do daty złożenia wniosku nie odnaleziono żadnych dodatkowych materiałów prezentujących wyżej wymienionych punktów końcowych.

Uwaga 5)

W opinii Agencji, dla porównania CAPI+FULV vs ALPE+FULV, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

Dodatkowo Agencja wskazuje na zasadność uwzględnienia w modelu, przynajmniej w ramach analizy wrażliwości, szerszego zakresu danych dotyczących bezpieczeństwa, w szczególności parametrów, dla których uzyskano istotne statycznie wyniki, bez względu na stopień nasilenia. Zwłaszcza zdarzeń niepożądanych występujących z dużą częstotliwością, dla których odnotowano niskie wartości parametru NNH w badaniu CAPItello-291.

uzasadnienie (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Niepewność parametrów skuteczności klinicznej uwzględniono szeroko w ramach analiz wrażliwości:

⁵ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2214131/suppl_file/nejmoa2214131_protocol.pdf [dostęp: 07.03.2025 r.]

⁶ Oliveira M, et al. Capiwasertib 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

- W analizie probabilistycznej, poprzez określenie rozkładów dla hazardów względnych PFS i OS obu interwencji względem Fulv
- W analizie jednokierunkowej, poprzez przyjęcie zakresów 95% CI dla hazardu względnego OS i PFS dla Capi+Fulv vs Fulv i Alpe+Fulv vs Fulv.

Ze względu na

), uwzględnienie większego zakresu zdarzeń niepożądanych w znikomym stopniu wpływałoby na wartość ICUR, tym bardziej, że koszty leczenia zdarzeń w niższym stopniu nasilenia są niższe niż dla uwzględnionych w modelu zdarzeń stopnia 3-4. W związku z powyższym przedstawioną analizę, uwzględniającą AEs st. 3-4 które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w co najmniej jednym z ramion badania CAPItello-291, uznano za wystarczającą.

Uwaga 6)

Dla jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy.

uzasadnienie (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej (Załącznik nr 1.1; wersja elektroniczna modelu – Załącznik nr 1.3), w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono oszacowania progowych cen zbytu netto leku Truqap dla każdego scenariusza AW.

Uwaga 7)

Nie przedstawiono źródeł dla dokumentów służących do oceny zasadności założenia proporcjonalnych hazardów w AE oraz wartości użyteczności w stanach PF i PD. Dodatkowo Agencja prosi o przedłożenie ww. dokumentów celem weryfikacji.

uzasadnienie (§ 8. ust. 2. Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W Załączniku nr 1.4 przedstawiono wewnętrzne materiały wnioskodawcy [materiały poufne – niepodlegające rozpowszechnianiu i publikacji w BIP AOTMiT] dotyczące kwestii wskazanych przez analityków AOTMiT.

W odpowiedzi na prośby zawarte w piśmie dotyczące: aktualizacji analiz, w szczególności o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę Agencji wykonano aktualizację analiz: ekonomicznej (Załącznik nr 1.1) i wpływu na budżet (Załącznik nr 1.2) oraz wersji elektronicznej modelu (Załącznik nr 1.3). Wykorzystane dokumenty przedstawiono w odpowiedzi wnioskodawcy na Uwagę nr 2.

Załączniki

Załącznik nr 1.1. 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. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. Kraków 2025

Załącznik nr 1.2. 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. Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1. Kraków 2025

Załącznik nr 1.3. Model elektroniczny AE i BIA, wersja 1.1.

Załącznik nr 1.4. Niepublikowane materiały wewnętrzne wnioskodawcy [POUFNE]