



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Piqray (alpelisyb)**

**we wskazaniu:**

**leczenie kobiet po menopauzie  
oraz mężczyzn z miejscowo  
zaawansowanym lub rozsiałym  
rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym  
z mutacją PIK3CA**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**  
**015/2020**

Data ukończenia: 19.02.2021

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADR</b>	działania niepożądane leku (ang. adverse drug reaction)
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. adverse event of special interest)
<b>AI</b>	inhibitor aromatazy (z ang. Aromatase Inhibitor)
<b>AKT</b>	kinaza białkowa B
<b>ALP</b>	alpelisyb
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BoR</b>	najlepsza całkowita odpowiedź (ang. best overall response)
<b>CBR</b>	odpowiedź klinicznie istotna (z ang. clinical benefit rate)
<b>CDK4/6</b>	inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (z ang. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors);
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (z ang. complete response)
<b>CTCAEv4</b>	wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (z ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<b>ctDNA</b>	krążące DNA nowotworowe (z ang. circulating tumor DNA)
<b>DALYs</b>	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability- Adjusted Life Years)
<b>DCIS</b>	rozrost nowotworowy komórek nabłonka gruczołu sutkowego bez oznak naciekania podścieliska (z ang. ductal carcinoma in situ)
<b>DMC</b>	komitet monitorujący dane (z ang. Data Monitoring Committee)
<b>ECOG PF</b>	stan sprawności (ang. performance score) wg skali Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ-C30</b>	kwestionariusz jakości życia (z ang. Quality of Life Questionnaire) wg skali European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. European Public Assessment Report)
<b>ESO/ESMO</b>	European School of Oncology/European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FPG</b>	poziom glukozy w osoczu na czczo (ang. Fasting Plasma Glucose)
<b>FUL</b>	fulwestrant
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. Global Burden of Disease)
<b>GHDx</b>	światowa wymiana informacji zdrowotnej (ang. Global Health Data Exchange)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana
<b>HER2-ujemny/(-)</b>	brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2)
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HR-dodatni/(+)</b>	ekspresja receptora hormonalnego (ang. Hormone Receptor)
<b>HT</b>	hormonoterapia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IM</b>	domięśniowo (łac. intramuscularis)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>LHRH</b>	hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)
<b>mTOR</b>	ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin)

<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>Non-CR /Non-PD</b>	przetrawanie jednej lub więcej zmian
<b>OFA</b>	ablacja funkcji jajników (z ang. Ovarian Function Ablation)
<b>OFS</b>	supresja funkcji jajników (z ang. Ovarian Function Suppression)
<b>ORR</b>	wskaźnik odpowiedzi ogółem (z ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (z ang. Overall Survival)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD</b>	progresja choroby (z ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	czas wolny od progresji choroby (z ang. Progression-Free Survival)
<b>PgR</b>	receptor progesteronowy (z ang. Progesteron Receptor)
<b>PI3K</b>	kinaza 3-fosfatidyloinozytolu (z ang. phosphoinositide 3-kinase)
<b>PIK3CA</b>	kinaza 3 4,5 dwufosforanu fosfatidyloinozytolu, podjednostka katalityczna alfa (z ang. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)
<b>PK</b>	farmakokinetyka
<b>PBL</b>	placebo
<b>PO</b>	doustnie (z łac. per os)
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (z ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RECIST 1.1</b>	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (z ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
<b>RT</b>	radioterapia
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SERM</b>	selektywne modulatory receptora estrogenowego (z ang. Selective Estrogen Receptor Modulators)
<b>UNK</b>	nieznane
<b>YLLs</b>	utracone lata życia (z ang. Years of Life Lost)

---

# 1 Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	2
<b>1 Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....</b>	<b>6</b>
<b>3 PRZEDMIOT ANALIZY.....</b>	<b>10</b>
<b>4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>12</b>
4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	12
Informacje ogólne .....	12
Kryteria populacji docelowej .....	13
Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	15
4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	16
4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	22
4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	23
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	23
Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej .....	24
4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	24
<b>5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....</b>	<b>26</b>
5.1 Szacowanie wielkości populacji .....	26
5.2 Podsumowanie szacowania populacji .....	26
<b>6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>28</b>
6.1 Opis badań rejestracyjnych leku .....	28
Opis komparatora .....	32
Punkty końcowe: .....	32
Ocena innych elementów jakości badania .....	33
Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	33
Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	34
6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	34
<b>7 OCENA SIŁY INTERWENCJI .....</b>	<b>36</b>
7.1 Ocena skuteczności klinicznej .....	36
7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	40
7.3 Podsumowanie siły interwencji .....	43
<b>8 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>45</b>
8.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora .....	45
8.2 Dane wejściowe do modelu .....	45
8.3 Model farmakoekonomiczny .....	45
<b>9 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>45</b>
9.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	45
9.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	45
9.3 Niepewność dodatkowych danych.....	45

---

9.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	45
9.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	45
9.6	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	46
9.7	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	46
<b>10</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.</b> .....	<b>49</b>
<b>11</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>52</b>
<b>12</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>53</b>
12.1	EPAR Piqray .....	53

---

## 2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ:

Produkt leczniczy Piqray (alpelisyb), jest lekiem przeciwnowotworowym, należy do grupy ATC L01XX65, Nie nadano mu statusu leku sierocego.

Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim, HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym, HER2-) oraz z mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii

Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Piqray wynosi 300 mg. Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi jest klasyfikowany pod kodem: C50.

### OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ:

Zgodnie z danymi GBD z 2019 r., wagi niesprawności dla raka piersi zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego raka piersi do 0,54 dla terminalnej fazy raka piersi, gdzie „0” oznacza pełne zdrowie, a „1” – zgon.

W Polsce w 2019 r. wg GBD ogółem rak piersi skutkował utratą 828,81 lat życia na 100 tys. (ang. Years of Life Lost, YLL) kobiet oraz utratą 9,54 lat życia (YLL) na 100 tys. mężczyzn.

Zdaniem EMA, pomimo znacznych postępów w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi, rozwój oporności hormonalnej, a tym samym progresja choroby, pozostaje krytycznym problemem. Gdy dojdzie do progresji po leczeniu hormonalnym pierwszego rzutu, opcje leczenia obejmują przejście na inną, wcześniej nie stosowaną terapię hormonalną, przejście na chemioterapię lub na jedną z nowatorskich kombinacji opartych na terapii celowanej. Dwie klasy związków celowanych - inhibitory mTOR, np. ewerolimus, oraz inhibitory CDK4/6, np. palbocycylib, rybocycylib i abemacycylil wykazały kliniczną skuteczność i uzyskały dopuszczenie do obrotu w leczeniu zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi (EPAR Ibrance, EPAR Verzenio, EPAR Afinitor, EPAR Kisqali), bez odniesienia się do mutacji PIK3CA. Dodatkowo, w przeciwieństwie do kobiet, pacjenci płci męskiej z HR+, HER2- rakiem piersi mają niewiele zatwierdzonych opcji leczenia na skutek różnic w produkcji estrogenów ze względu na płeć, a zatem ich opcje terapeutyczne oparte na leczeniu hormonalnym są ograniczone. Mediana OS w HR+, HER2- raku piersi wynosi 42 miesiące (wartość ta nie uwzględnia występowania mutacji PIK3CA, która została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny).

Spółród odnalezionych wytycznych klinicznych, ESO/ESMO 2020 w przypadku HR+, HER2- zaawansowanego raka piersi z mutacją PIK3CA w II linii leczenia u kobiet po menopauzie i mężczyzn uprzednio leczonych inhibitorami aromatazy (AI) rekomendują ocenianą technologię medyczną - alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. Wytyczne NCCN 2021 również wymieniają alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem jako preferowaną terapię II linii u pacjentów z HR+, HER2-, nawrotowym lub zaawansowanym rakiem piersi z mutacją PIK3CA. W wytycznych podkreślano, że terapia ta dedykowana jest jedynie pacjentom z guzami z mutacją PIK3CA, nie wskazując przy tym alternatywnych opcji leczenia dla pacjentów z tą mutacją. Polskie wytyczne PTOK 2019 nie odnoszą się do leczenia pacjentów z mutacją PIK3CA w HR+, HER2- raku piersi. Należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem alpelisybu przez EMA. W wytycznych PTOK zostały wymienione substancje stosowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. U chorych z progresją po lub w trakcie leczenia AI rekomendowanymi lekami są: tamoksyfen lub skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. W przypadku progresji w trakcie leczenia tamoksyfenem rekomendowanymi środkami są fulwestrant w wysokiej dawce lub AI.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, oceniana technologia medyczna nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce. Warto zwrócić uwagę, iż w analizowanym wskazaniu produkt leczniczy Piqray jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, który jest refundowany w leczeniu raka piersi. Z wyjątkiem ewerolimusu, pozostałe terapie zalecane w wytycznych klinicznych po niepowodzeniu I linii

---

hormonoterapii są refundowane w Polsce w ramach kat. A, B i C we wskazaniu ICD-10: C50 tj. w raku piersi. Należy podkreślić, iż w Polsce nie ma finansowanych opcji leczenia dedykowanych pacjentom z mutacją PIK3CA w HR+, HER2- raku piersi.

Oceniane wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

### **WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ**

W Polsce w 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6 895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5%. Dane szacunkowe wskazują, że w grupie kobiet chorych na raka piersi 70% ma HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich, HER2-ujemnych. Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA w ogólnej populacji chorych na raka piersi.

Oszacowano, że w Polsce co roku diagnozuje się około 4 821 kobiet  $\geq$  50 r.ż. (przyjęto średni wiek przejścia w stan pomenopauzalny wynoszący 50 lat) z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją PIK3CA. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia niewielkiej liczby mężczyzn, u których rak piersi występuje bardzo rzadko. Kryteriami zawężającymi powyższą wielkość populacji będą: stwierdzona miejscowo zaawansowana lub rozsiana postać raka piersi oraz stwierdzona progresja choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii.

### **JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH**

Produkt leczniczy Piqray został zarejestrowany przez EMA na podstawie międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego, badania klinicznego fazy III z grupą kontrolną przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym stosowano alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn, z zaawansowanym (nawracającym lokoregionalnie lub rozsianym) rakiem piersi HR+, HER2-, u których stwierdzono progresję lub nawrót choroby w trakcie leczenia opartego na inhibitorze aromatazy (stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub bez inhibitora CDK4/6) albo po jego zakończeniu. W badaniu oprócz podziału na grupę badaną (alpelisyb+fulwestrant, ALP+FUL) i kontrolną (placebo+fulwestrant, PLC+FUL) dokonano dodatkowego podziału wewnątrz obu grup na kohortę z mutacją PIK3CA i kohortę bez mutacji PIK3CA. Kohorty z mutacją PIK3CA dostarczyły danych do wnioskowania na temat skuteczności leku Piqray i zawężenia wskazania rejestracyjnego do pacjentów z potwierdzoną mutacją.

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 7 domen. Nie zidentyfikowano wysokiego ryzyka błędu systematycznego w żadnej domenie

EMA uznała za zasadny wybór komparatora w postaci fulwestrantu opierając się na stanie sprawności pacjentów i niskim obciążeniu guzem, co zakwalifikowałoby większość pacjentów do dalszego leczenia hormonalnego zamiast chemioterapii. W populacji biorącej udział w badaniu stwierdzono jednak, że znaczna część pacjentów (85,6%) cierpiała na chorobę oporną na leczenie hormonalne i chemioterapia, mogłyby być odpowiednią opcją w tej sytuacji. Niemniej monoterapia fulwestrantem pozostaje opcją terapeutyczną w grupie badanej, gdyż uznano, że oporność hormonalna nie jest łatwa do zrozumienia w praktyce klinicznej i przyjęto, że jest ona bardziej procesem czasowym niż wydarzeniem. Dostępność innej opcji terapeutycznej bezpośrednio przed chemioterapią stanowi dodatkowo wartościową alternatywę, stąd ustalenie czy chemioterapia przyniosłaby lepsze wyniki niż fulwestrant w tej sytuacji pozostaje wątpliwe.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, zastosowany w ramieniu kontrolnym badania fulwestrant może być stosowany w populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem (bez odniesienia się do statusu mutacji PIK3CA) oraz jest finansowany w raku piersi w Polsce.

Podstawową analizą skuteczności leku Piqray było porównanie rozkładu PFS między dwiema leczonymi grupami. PFS oparty był na lokalnej ocenie radiologicznej guza zgodnie z RECIST 1.1 przez badacza w kohorcie z mutacją PIK3CA. Drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite, jakość życia, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa.

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania:

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia: Zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania skuteczności alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny przedstawi raport, w tym śródkresową i końcową analizę całkowitego przeżycia do dnia 31 sierpnia 2022 r.

- Istnieje ryzyko braku zachowania zaślepienia biorąc pod uwagę wpływ inhibitorów PI3K na poziom glukozy w surowicy i na skórę.
- Mała liczba mężczyzn: Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Mała liczba pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali fulwestrant w grupie badanej (1 pacjent): Ograniczone dane na temat tego, czy wcześniejsza ekspozycja na fulwestrant nie osłabiłaby aktywności przeciwnowotworowej skojarzenia alpelisybu z fulwestrantem - skuteczność nie została ustalona w tej populacji.
- Wśród ograniczeń EMA wskazuje na brak osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, co stanowi wyraźną grupę zainteresowania, biorąc pod uwagę wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie alpelisybu i fulwestrantu. Ponadto do badania klinicznego nie włączano pacjentów z cukrzycą typu 1 lub z niewyrównaną cukrzycą typu 2 - bezpieczeństwo nie zostało ustalone u tych pacjentów.

## OCENA SIŁY INTERWENCJI

Mediana czasu obserwacji dla OS, wyniosła 30,8 miesiąca (zakres 0,4-53,4 miesiąca). Mediana OS w grupie ALP+FUL wyniosła 40,6 miesiąca (95% CI: 32,2; NE) vs 31,2 miesiąca (95% CI: 26,8; NE) w grupie PLC+FUL (HR = 0,77, 95% CI: 0,56, 1,06, jednostronna wartość p = 0,06). Zebrane dane nie pozwoliły na zgromadzenie dowodów wskazujących na różnicę w całkowitym przeżyciu między grupą badaną i kontrolną

Nie zaobserwowano różnic między badanymi ramionami pod względem czasu pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (HR = 1,03; 95% CI: 0,72; 1,48). Nie zaobserwowano również różnic w czasie do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności ECOG (HR = 1,00; 95% CI: 0,65; 1,53).

Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 35,6 miesiąca. Mediana PFS oparta na ocenie radiologicznej przeprowadzonej przez badacza w grupie ALP+FUL wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,5; 14,5), a w grupie PLC+FUL 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4). Oszacowano HR na wartość 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81).

Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) w grupie ALP + FUL wyniósł 26,6% (95% CI: 20,1; 34,0), a w grupie PLC + FUL 12,8% (8,2; 18,7), p=0,006, co można zinterpretować jako poprawę ORR w grupie ALP+FUL w porównaniu z grupą kontrolną.

Bezpieczeństwo: Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występowały sześciokrotnie częściej w ramieniu ALP + FUL w porównaniu do ramienia PLC+FUL (66,9% vs 11,8%). SAE 3. i 4. stopnia związane z leczeniem występowały również zdecydowanie częściej w grupie ALP+FUL (18,7% vs 1,4%), co wiązało się ze znacznie częstszym przerwaniem leczenia (26,1% vs 5,6%) i modyfikacją dawki (79,2% w porównaniu do 23%) w grupie badanej.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 występującymi w badaniu klinicznym były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (39,1%), wysypka (19,4%), wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (12,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (9,2%), biegunka (7,0%), wzrost aktywności lipazy (7,0%), hipokaliemia (6,3%), zmęczenie (5,6%), zmniejszenie masy ciała (5,3%), niedokrwistość (4,9%), nadciśnienie tętnicze (4,6%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (4,2%), nudności (2,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,8%), zapalenie jamy ustnej (2,5%), hipokalcemia (2,1%) oraz zapalenie błon śluzowych (2,1%). Hiperglikemia jest głównym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa, które należy wziąć pod uwagę ze względu na wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie ALP+FUL. W badaniu uwzględniono pacjentów z cukrzycą typu 2 w wywiadzie. ChPL wskazuje, że pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensywnego leczenia cukrzycy i powinni być ściśle monitorowani.

## OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii: Brak danych.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację refundacyjną, wydaną 20.01.2021r. przez francuską agencję HAS. Agencja uzasadnia swoją decyzję podając jako aktualny standard leczenia zaawansowanego raka piersi HR+, HER2- połączenie terapii hormonalnej z inhibitorami CDK4/6, a w przypadku braku wcześniej dostępnego specyficznego leczenia pacjentów z mutacją PIK3CA, pacjenci ci są leczeni niezależnie od statusu ich mutacji. Dodatkowo w odnalezionym dokumencie G-BA wskazało na brak dodatkowych korzyści lub mniejsze korzyści w stosunku do uwzględnionych komparatorów w przypadku stosowania leku Piqray (alpelisyb).



---

## **OCENA NIEPEWNOSCI WNIOSKOWANIA**

Brak długoterminowych wyników, które są niezbędne do bardziej wiarygodnego wnioskowania odnośnie efektywności klinicznej. Na podstawie zebranych danych nie wykazano istotnego wpływu na poprawę przeżycia całkowitego oraz zaobserwowano brak wpływu na jakość życia w porównaniu do zastosowanego komparatora. Dodatkową korzyść zaobserwowano w przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Zaobserwowano przewagę występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem alpelisybem w porównaniu z komparatorem. Należy również wspomnieć o rozbieżnej opinii członków CHMP dotyczącej dopuszczenia do obrotu leku Piqray w ocenianym wskazaniu. W rozbieżnej opinii wskazano, iż stosowanie leku Piqray powinno być dostępne również dla pacjentów po wcześniejszej hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6.

### 3 PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 150 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 28 tabletek, EU/1/20/1455/001</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 150 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 56 tabletek, EU/1/20/1455/002</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 150 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 168 (3 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze), EU/1/20/1455/003</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 50 mg i 200 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 28 tabletek (14 x 50 mg + 14 x 200 mg), EU/1/20/1455/004</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 50 mg i 200 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 56 tabletek (28 x 50 mg + x 200 mg), EU/1/20/1455/005</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 50 mg i 200 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 168 (3 x 56) tabletek (3 x 28 x 50 mg + 3 x 28 x 200 mg) (opakowanie zbiorcze), EU/1/20/1455/006</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 200 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 14 tabletek, EU/1/20/1455/007</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 200 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 28 tabletek, EU/1/20/1455/008</li> <li>• Piqray, tabletki powlekane, 200 mg, blister (PVC/PCTFE/Alu) 84 (3 x 28) tabletki (opakowanie zbiorcze), EU/1/20/1455/009</li> </ul>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>Alpelisyb</p>
<p><b>Oceniane wskazanie</b></p>	<p>W skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz z mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. (ICD-10: C50)</p>
<p><b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b></p>	<p>Brak</p>
<p><b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymagającego przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Piqray wynosi 300 mg.</p> <p>W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory podawania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Piqray należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.</p> <p>Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą przepisywania fulwestrantu.</p> <p>Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.</p>
<p><b>Droga podania</b></p>	<p>Doustna</p>
<p><b>Mechanizm działania</b></p>	<p>Alpelisyb jest swoistym <math>\alpha</math> inhibitorem kinazy 3-fosfatidyloinozytolu (ang. phosphatidylinositol3kinase, PI3K<math>\alpha</math>) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. gain-of-function, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę <math>\alpha</math> PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K<math>\alpha</math> i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach in vitro i in vivo.</p> <p>W liniach komórkowych raka piersi alpelisyb hamował fosforylację substancji stanowiących cel PI3K na dalszych etapach szlaku, w tym AKT, i wykazywał aktywność w liniach komórkowych z mutacją PIK3CA.</p> <p>In vivo, alpelisyb hamował szlak sygnałowy PI3K/AKT i ograniczał wzrost zmiany nowotworowej w modelach heteroprzeszczepów, w tym także w modelach raka piersi.</p> <p>Wykazano, że zahamowanie PI3K przez alpelisyb powoduje zwiększenie transkrypcji receptora estrogenowego (ER) w komórkach raka piersi. Wykazano wzmocnienie działania przeciwnowotworowego alpelisybu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z działaniem każdego z tych leków stosowanych indywidualnie w modelach heteroprzeszczepów wywodzących się z linii komórkowych ER-dodatniego raka piersi z mutacją PIK3CA.</p> <p>Szlak sygnałowy PI3K/AKT odpowiada za homeostazę glukozy, a hiperglikemia jest przewidywaną reakcją niepożądaną wynikającą z zahamowania aktywności PI3K związanej z właściwym molekularnym celem działania inhibitora (ang. on-target).</p>

---

<b>Grupa ATC</b>	L01XX65, Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	27.07.2020
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia

Źródło: na podstawie ChPL Piqray, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.02.2021]

---

## 4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

### 4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### *Informacje ogólne*

#### **Definicja**

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi u kobiet jest klasyfikowany pod kodem: C50

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.<sup>1</sup>

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

#### Przedinwazyjny rak piersi (in situ)

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

#### Naciekający rak piersi

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

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

#### Wczesny rak piersi

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

#### Miejscowo zaawansowany rak piersi

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

#### Przerzutowy rak piersi

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

#### Zaawansowany rak piersi

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

#### Podtypy oparte na statusie receptora hormonalnego i ekspresji genu HER2

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

---

<sup>1</sup> Raport AOTMiT nr: OT.4321.56.2019:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/281/RPT/258\\_ot.4321.56.2019\\_\[letrozol\\_anastrozol\\_eksemestan\]\\_rak\\_piersi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/281/RPT/258_ot.4321.56.2019_[letrozol_anastrozol_eksemestan]_rak_piersi.pdf) [dostęp: 12.01.2021]

luminalny A (ER- i PgR-dodatnie, HER2-ujemne), luminalny B (ER-i/lub PgR-dodatni, HER2-dodatnie lub ujemne), z nadekspresją HER2 (ER- i PgR-ujemne, HER2-dodatnie) i potrójnie ujemne (bazalne).<sup>2</sup>

Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna. Oś cyklin D-CDK4/6-pRB została opisana jako istotna w przypadku raka piersi z dodatnim wynikiem HR. Sygnalizacja poprzez szlak PI3K/Akt /mTOR wydaje się również istotna w przypadku raka piersi HR+ HER2-. Szlak PI3K jest centralnym szlakiem onkogennym, który reguluje proliferację komórek, metabolizm komórek, wzrost, przeżycie i apoptozę. Wiadomo, że konstytutywna aktywacja sygnalizacji PI3K jest krytycznym krokiem w pośredniczeniu w transformacyjnym potencjale onkogenów i supresorów nowotworów w wielu typach nowotworów, z PI3K jako onkogennym czynnikiem napędzającym szlak PI3K/Akt/mTOR. Nieprawidłowa indukcja aktywności szlaku PI3K może wystąpić poprzez kilka zdarzeń, w tym zmiany genetyczne w receptorach kinaz tyrozynowych (RTK), mutacje utraty funkcji w genach supresorowych (takich jak PTEN), jak również mutacje w PIK3CA (gen kodujący PI3K $\alpha$ ). Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% przypadków wszystkich raków piersi i w 45% przypadków nowotworów HR-dodatnich, HER2 ujemnych.<sup>3</sup>

## Epidemiologia

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

Europa: Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem kobiecym w Europie, z szacowaną liczbą nowych zdiagnozowanych przypadków wynoszącą ponad pół miliona kobiet w 2018 r. Jest to również druga najczęstsza przyczyna zgonów związanych z rakiem. Oznacza to dwa razy więcej nowych przypadków raka piersi rocznie niż raka w jakimkolwiek innym miejscu. Jedna na osiem europejskich kobiet przed osiągnięciem wieku 85 lat zachoruje na raka piersi. Około 80% przypadków raka piersi w Europie występuje u kobiet w wieku powyżej 50 lat. U mężczyzn rak piersi jest rzadkim schorzeniem, stanowiącym <1% wszystkich rozpoznań raka piersi.<sup>3</sup>

Polska: W 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5% (23,5% – kobiety < 30. roku życia, 29% – kobiety w średnim wieku, 18% – kobiety  $\geq$  65. roku życia) oraz zajmował drugie miejsce, po raku oskrzeli i płuca, pod względem przyczyny zgonów nowotworowych – 15% (5,1% – kobiety < 30. roku życia, 18,5% – kobiety w średnim wieku, 13,7% – kobiety  $\geq$  65. roku życia). Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko, a odsetek zgonów na nowotwory złośliwe piersi u mężczyzn w Polsce w 2018 r. wyniósł 0,1%.<sup>4</sup>

## Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV - <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.<sup>1</sup>

Czynniki prognostyczne i predykcyjne raka piersi obejmują receptor hormonalny i ekspresję HER2. Pomimo, że guzy hormonowrażliwe mają lepsze rokowanie niż inne podtypy, nadal są odpowiedzialne za większość zgonów związanych z rakiem piersi ze względu na ich wysoką częstość występowania, gdyż stanowią 60-65% wszystkich przypadków raków piersi. Mediana OS (przeżycie całkowite) wynosi ok. 42 miesiące w tej populacji pacjentów. Obecność mutacji PIK3CA została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny w zbiorczej analizie prawie dwóch tysięcy pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi.<sup>3</sup>

## Kryteria populacji docelowej

Tabela 2. Kryteria populacji docelowej z ChPL oraz badania rejestracyjnego

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<b>Wskazanie do stosowania:</b> W leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim)	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>dorośli w wieku <math>\geq</math> 18 lat, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu;</li></ul>

<sup>2</sup> <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/file/PL-Rak-Piersi-Przewodn-k-dla-Pacjentow.pdf> [dostęp: 27.01.2021]

<sup>3</sup> Załącznik 12.2, na podstawie EPAR: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.01.2021]

<sup>4</sup> Dane wyekstrahowane z <http://onkologia.org.pl/raport/> dla kodu ICD-10:50 w 2018 r. [dostęp: 12.01.2021]

i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz z mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii.

#### Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną (alpelisyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokryształiczna, mannitol, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, stearynian magnezu, hypromeloza, tlenek żelaza [czarny (E172), czerwony (E172)], dwutlenek tytanu (E 171), makrogol, talk).

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

U pacjentów leczonych produktem Piqray w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego) z towarzyszącymi objawami, między innymi takimi jak duszność, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka, gorączka lub tachykardia. Należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray i nie podawać go ponownie u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Należy szybko rozpocząć właściwe leczenie.

- Ciężkie reakcje skórne

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Piqray u pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi w wywiadzie. Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych (np. o zapowiadającej chorobę gorączce, objawach grypopodobnych, zmianach dotyczących błon śluzowych lub postępującej wysypce skórnej). Jeśli pojawią się przedmiotowe lub podmiotowe objawy ostrej reakcji skórnej, należy przerwać podawanie produktu Piqray do czasu ustalenia etiologii tej reakcji. Zaleca się konsultację u dermatologa. W przypadku potwierdzenia ciężkiej reakcji skórnej należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. Nie należy ponownie podawać produktu Piqray u pacjentów, u których wystąpiły opisane wcześniej ciężkie reakcje skórne. Jeśli rozpoznanie ciężkiej reakcji skórnej nie potwierdzi się, może być konieczne przerwanie leczenia produktem Piqray, zmniejszenie dawki produktu lub zakończenie terapii.

- Hiperglikemia

Hiperglikemia może szybko wystąpić po rozpoczęciu leczenia, dlatego zaleca się częste samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy przez pacjentów w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, stosownie do wskazań klinicznych. Wszystkim pacjentom należy przekazać zalecenia dotyczące zmian stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko hiperglikemii (np. ograniczenia żywieniowe). Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. o wzmożonym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub oddawaniu moczu w ilościach większych niż zazwyczaj, zwiększonym łaknieniu z towarzyszącą utratą masy ciała). Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Piqray u pacjentów z cukrzycą typu I i niekontrolowaną cukrzycą typu II, ponieważ pacjentów tych wykluczono z udziału w badaniu klinicznym fazy III. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu II stwierdzoną w wywiadzie chorobowym. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego. Należy ich bardzo dokładnie monitorować. Zależnie od nasilenia hiperglikemii może być wymagane przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray.

- Zapalenie płuc

Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali wszelkie nowe objawy lub nasilenie istniejących objawów ze strony układu oddechowego. U pacjentów, u których wystąpiły nowe objawy lub stwierdzono nasilenie istniejących już objawów ze strony układu oddechowego, albo u których podejrzewa się zapalenie płuc, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Piqray i przeprowadzić ocenę pod kątem zapalenia płuc. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów zgłaszających się z nieswoistymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniu radiologicznym oraz u osób, u których na podstawie wyników odpowiednich badań diagnostycznych wykluczono przyczynę zakaźną, nowotworową i inne przyczyny. Podawanie

• w przypadku kobiet, pacjentki muszą być po potwierdzonej menopauzie zdefiniowanej jako: uprzednie obustronne wycięcie jajników; wiek  $\geq 60$  lat; u kobiet w wieku  $<60$  lat brak miesiączki przez 12 lub więcej miesięcy bez chemioterapii, tamoksyfenu, toremifenu lub supresji jajników i przy normalnym zakresie stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu w okresie pomenopauzalnym;

• zidentyfikowana mutacja PIK3CA na podstawie badań tkankowych;

• pacjent może mieć: nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia choroby przerzutowej; nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po ponad 12 miesiącach od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej, a następnie postęp choroby zgodnie z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie lub po tylko jednej linii leczenia hormonalnego choroby przerzutowej; nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi, a następnie nawrót z udokumentowanymi objawami progresji podczas lub po jednej linii leczenia hormonalnego;

• nawrót lub progresja choroby w trakcie lub po terapii AI – inhibitor aromatazy (tj. letrozol, anastrozol, eksemestan);

• potwierdzone histologicznie i/lub cytologicznie rozpoznanie raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych i brak ekspresji receptorów HER2;

• obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub, jeśli nie występowała żadna mierzalna zmiana, to musi być obecna co najmniej jedna zmiana kostna o przewadze litycznej;

• prawdziwa czynność szpiku kostnego.

#### Kryteria wykluczenia:

• objawowa choroba trzewna lub jakiekolwiek obciążenie chorobowe, które sprawia, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia hormonalnego;

• wcześniejsze leczenie chemioterapią (z wyjątkiem chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej), fulwestrantem, dowolnym inhibitorom PI3K, mTOR lub AKT (dozwolone jest wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6);

• zapałny rak piersi w momencie badania przesiewowego;

• wynik B lub C w skali Child pugh;

• rozpoznana cukrzyca typu I lub nieleczona cukrzyca typu II;

• stan sprawności 2 lub wyższy w Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);

• zajęcie OUN, chyba że minęło co najmniej 4 tygodnie od zakończenia wcześniejszej terapii do rozpoczęcia leczenia w badaniu i guz OUN jest stabilny w czasie badania przesiewowego oraz pacjent nie otrzymuje steroidów i/lub leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w przypadku przerzutów do mózgu;

• uczestnictwo we wcześniejszym badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;

• historia ostrego zapalenia trzustki w ciągu 1 roku od badania przesiewowego lub historia przewlekłego zapalenia trzustki w przeszłości;

• nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po ponad 12 miesiącach od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia przerzutów;

• znana nadwrażliwość na alpelisyb lub fulwestrant lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

• operacja w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub brak wyzdrowienia po poważnych skutkach ubocznych;

• radioterapia przez  $\leq 4$  tygodnie lub ograniczona radioterapia w celu złagodzenia  $\leq 2$  tygodni przed randomizacją i brak osiągnięcia stopnia  $\leq 1$  według CTCAEv4 (skala nasilenia działań niepożądanych) po powiązanych działaniach niepożądanych takiej terapii (z wyjątkiem łysienia) i/lub u pacjentów, u których  $\geq 25$  % szpiku kostnego zostało napromieniowane;

<p>produktu Piqray należy definitywnie zakończyć u wszystkich pacjentów z potwierdzonym zapaleniem płuc.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biegunka</li> </ul> <p>W zależności od nasilenia biegunki może zajść konieczność przerwania podawania produktu leczniczego Piqray, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Należy doradzić pacjentom rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego, zwiększenie ilości płynów przyjmowanych doustnie i powiadomienie lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia produktem leczniczym Piqray.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Martwica kości szczęki</li> </ul> <p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego lub następnego stosowania produktu leczniczego Piqray i bisfosfonianów lub denozumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Piqray u pacjentów z trwającą martwicą kości szczęki spowodowaną wcześniejszym lub jednoczesnym leczeniem bifosfonianami/denozumabem. Należy doradzić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wsze kich nowych objawów w obrębie jamy ustnej lub nasilenia istniejących objawów (takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia w jamie ustnej lub wydzielina) występujące podczas leczenia produktem Piqray.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>współistniejący nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat od randomizacji, z wyjątkiem odpowiednio leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy po resekcji;</li> <li>upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, które mogą znacząco wpływać na wchłanianie badanych leków;</li> <li>zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</li> <li>inny współistniejący ciężki i/lub niekontrolowany stan chorobowy, co może być przeciwwskazaniem do udziału w badaniu klinicznym;</li> <li>udokumentowane zapalenie płuc;</li> <li>klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenia sercowe, w tym choroba serca w wywiadzie;</li> <li>ogólnoustrojowe otrzymywanie kortykosteroidów <math>\leq</math> 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania;</li> <li>mężczyźni aktywni seksualnie, chyba że zostali poddani sterylizacji (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym) lub używają prezerwatywy podczas stosunku płciowego w trakcie przyjmowania leku i przez co najmniej 8 miesięcy po zaprzestaniu leczenia alpelisybem i/lub fulwestrantem i nie powinni w tym okresie spłodzić dziecka.</li> </ul>
---	---

ChPL Piqray [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.02.2021 r.]  
 EPAR Piqray: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.01.2021 r.]

### Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Oceny obciążenia stanem klinicznym dokonano na podstawie danych (YLLs, zgony i DALYs) z GHDx (ang. Global Health Data Exchange, (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) dotyczących szerszego wskazania niż oceniane – rak piersi z podziałem na płeć. Uzyskane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Obliczenia obciążenia stanem klinicznym w Polsce, 2019 r. [dane z GHDx, populacja z rakiem piersi]**

Parametr	Miara	Kobieta	Mężczyzna
YLLs (Years of Life Lost) Utracone lata życia	Liczba	164 318,13	1 775,83
	Procent	5,41	0,04
	Wskaźn k*	828,81	9,54
Deaths - zgony	Liczba	7 491,18	80,96
	Procent	3,80	0,04
	Wskaźnik	37,78	0,44
DALYs (Disability-Adjusted Life Years)- lata życia skorygowane niepełnosprawnością	Liczba	176 815,08	1 939,65
	Procent	3,08	0,03
	Wskaźnik	891,84	10,42

\*wskaźn k wyliczony na 100 000 osób

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka piersi zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego raka piersi do 0,54 dla terminalnej fazy raka piersi. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach raka piersi wg GBD 2019 r. (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)**

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii raka piersi (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of breast cancer</i> )	0,288 (0,193-0,399)
Faza przerzutowa raka piersi (ang. <i>metastatic phase of breast cancer</i> )	0,451 (0,307-0,6)
Terminalna/końcowa faza raka piersi (ang. <i>terminal phase of breast cancer</i> )	0,54 (0,377-0,687)

---

Inne dane zaczerpnięte z badania klinicznego lub EPAR Piqray:

- Mediana wieku z badania rejestracyjnego w kohortach z mutacją PIK3CA: 63 lata (przedział: od 25 do 92 lat).
- Mediana OS w HR+, HER2- raku piersi: 42 miesiące (obecność mutacji PIK3CA nie została uwzględniona, ale została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny).
- Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych.
- Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych.

Nie odnaleziono informacji na temat obciążenia chorobą w perspektywie pojedynczego pacjenta oraz w perspektywie populacyjnej dla ocenianego wskazania.

## 4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących, leczenia kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi, przeprowadzono w dniach 11.01.2021 r. oraz 03.02.2021 r. wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „piqray”, „alpelisyb”, „alpelisib”, „breast cancer”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących towarzystw i organizacji:

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej



Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PTOK	Sierpień 2018 Aktualizacja: Luty 2019	Polska	<a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf</a> [dostęp: 11.01.2021 r.]	<p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III):</u> Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (I, A). W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi (II, A). U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (III, C).</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV):</u> U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A). Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopaużą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).</p> <p><u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny:</u> U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (I, B) lub IA (II, B). U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (III, C), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (I, B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (I, B). W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (II, B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (III, C).</p> <p><u>Specjalne sytuacje kliniczne:</u> W uzupełniającej HT u mężczyzn należy zastosować tamoksyfen (III, A). Pozostałe zasady uzupełniającego leczenia są identyczne jak dla raka piersi u kobiet (III, A).</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów:</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C — Wskazania określone indywidualnie</p>

<p>ESO-ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>Wrzesień 2020</p>	<p>Europa</p>	<p><a href="https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5">https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5</a> [dostęp: 11.01.2021 r.]</p>	<p><u>Zaawansowany rak piersi ER-dodatni/ HER2-ujemny:</u></p> <p><b>Alpelisyb z fulwestrantem</b> jest opcją leczenia dla pacjentów z <b>guzami z mutacją PIK3CA</b> (w eksonach 9 lub 20), wcześniej leczonych AI i z odpowiednim poziomem HbA1c, ponieważ zapewnia korzyść w postaci wydłużenia mediany PFS około 5 miesięcy. Decyzja o podaniu <b>alpelisybu</b> powinna uwzględniać kryteria włączenia/wykluczenia z badania SOLAR-1 (tj. wcześniej istniejąca cukrzyca i wyjściowa HbA1c), a także profil toksyczności <b>alpelisybu</b>. Jego skuteczność po wcześniejszej terapii inh bitorami CDK4/6 nie jest znana, ponieważ tylko 6% pacjentów w badaniu SOLAR-1 było wcześniej leczonych tymi lekami. [I/B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3*]</p> <p><i>Alpelisib with fulvestrant is a treatment option for patients with PIK3CA-mutated tumours (in exons 9 or 20), previously exposed to an AI and with appropriate HbA1c levels, since it provided about 5 months of benefit in median PFS. The decision to give alpelisib should take into consideration the inclusion/exclusion criteria in the SOLAR-1 study (i.e. pre-existing diabetes and baseline HbA1c), as well as the toxicity profile of alpelisib. Its efficacy after exposure to CDK4/6 inhibitors is unknown, since only 6% of patients in the SOLAR-1 trial had been previously treated with those agents.</i></p> <p>Pacjentów chorych na <b>zaawansowanego raka piersi z mutacją PIK3CA</b> otrzymujących <b>alpelisyb w skojarzeniu z HT</b> należy poinstruować, aby na początku leczenia przyjmowali leki przeciwhistaminowe nie działające sedacyjnie, aby zapobiec wysypce. Leki przeciwhistaminowe można odstawić po 4 tygodniach, ponieważ ryzyko wystąpienia wysypki występuje głównie w pierwszych 2 tygodniach leczenia [I/B].</p> <p><i>Patients receiving alpelisib in combination with ET for PIK3CA-mutated ABC should be instructed to take non-sedating antihistamines to prevent rash at the start of therapy. Antihistamines can be discontinued after 4 weeks as the risk for rash is primarily in the first 2 weeks of therapy.</i></p> <p><b>Alpelisyb</b> należy stosować <b>tylko w przypadkach guzów z mutacją PIK3CA</b> [II/A].</p> <p><i>Alpelisib should only be used in cases of PIK3CA-mutated tumours.</i></p> <p>Optymalna kolejność leczenia endokrynologicznego nie jest określona. Zależy to od tego, które leki były wcześniej stosowane [w (neo)adjuwantowych lub w zaawansowanych warunkach], czasu trwania odpowiedzi na te leki, obciążenia chorobą, preferencji pacjentów i dostępności. Dostępne <b>opcje dla pierwszej i drugiej linii leczenia</b> obejmują AI/fulwestrant + inh bitor CDK4/6, AI/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus, <b>fulwestrant + alpelisyb (dla guzów z mutacją PIK3CA)</b>, AI, tamoksyfen, fulwestrant. Dotyczy to kobiet w okresie przed i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, <b>mężczyzn</b> (najlepiej z agonistą LHRH) i <b>kobiet po menopauzie</b> [I/A].</p> <p><i>The optimal sequence of endocrine-based therapy is uncertain. It depends on which agents were previously used [in the (neo) adjuvant or advanced settings], duration of response to those agents, burden of the disease, patients' preference and availability. Available options for first and second line include AI/fulvestrant + CDK4/6 inhibitor, AI/tamoxifen/fulvestrant + everolimus, fulvestrant + alpelisib (for PIK3CA-mutated tumours), AI, tamoxifen, fulvestrant. This applies to pre- and perimenopausal women with OFS/OFA, men (preferably with an LHRH agonist) and postmenopausal women.</i></p> <p>Jeśli istnieje możliwość leczenia inhibitorem PI3K, <b>alpelisybem</b>, pacjentów należy zbadać pod kątem <b>mutacji PIK3CA</b> (w eksonie 9 i 20) w tkance (przerzut lub pierwotny guz) i/lub za pomocą testu ctDNA we krwi. Pacjenci, którzy nie mają dostępnej pobranej wcześniej próbki tkanki guza i mają nieinformatywny wynik przy użyciu płynnego testu biopsyjnego, mogą rozważyć wykonanie biopsji guza w celu zbadania <b>mutacji PIK3CA</b> [I/B].</p> <p><i>If treatment with the PI3K inhibitor, alpelisib, is available, patients should be tested for PIK3CA mutation (in exon 9 and 20) in a tissue (metastasis or primary) and/or by ctDNA testing in blood.</i></p>
---------------------------------------	--------------------------	---------------	--	--

				<p><i>Patients who do not have an available archival tissue sample and have an uninformative result using a liquid biopsy test could consider undergoing a tumour biopsy for PIK3CA mutation testing.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanaliza takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością;</p> <p>III – badania kohortowe prospektywne;</p> <p>IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne;</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja);</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane);</p> <p>C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne);</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie niekomendowane);</p> <p>E – silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy niekomendowane)</p> <p>#ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p>
NCCN	Styczeń 2021	USA	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx</a> [03.02.2021 r.]	<p><u>Kobiety po menopauzie z HR+ HER2- nawrotowym/w stadium IV raku piersi</u></p> <p>Preferowanymi terapiami w drugiej lub kolejnej linii leczenia: są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fulwestrant + inhibitory CDK 4/6 (abemacyklil, palbocyklil, rybkwocycylil), jeśli inhibitory CDK 4/6 nie były wcześniej stosowane (kat. 1)</li> <li>- ewerolimus z AI, monoterapia tamoksyfenem lub fulwestrantem, steroidowe (eksemestan) i niesteroidowe (anastrozol, letrozol) AI lub SERM (wszystkie zalecenia mają kat. 2A)</li> </ul> <p>Dla <b>guzów z mutacją PIK3CA</b> istnieją dodatkowe opcje terapii celowanej:</p> <p>U pacjentów z HR+ HER2- z mutacją PIK3CA (mutacja wykryta za pomocą biopsji tkankowej lub biopsji płynnej z krwi) zatwierdzonym lekiem przez FDA jest terapia skojarzona <b>alpelisybu + fulwestrantu</b> preferowana jako <b>terapia II linii</b> (kat. 1).</p> <p>Mutacje aktywujące ESR1 są często wykrywane u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na AI. Guzy z tymi mutacjami są na ogół odporne zarówno na AI, jak i na tamoksyfen. Niektóre guzy z tymi mutacjami zachowują wrażliwość na fulwestrant. Korzystne może być <b>dołączenie do fulwestrantu</b> jednego z poniższych - inhibitora CDK 4/6, inhibitora mTOR lub <b>alpelisybu</b>, <b>jeśli guz ma mutację PIK3CA</b>.</p> <p><u>Szczegółowe uwagi dotyczące raka piersi u mężczyzn:</u></p> <p>Leczenie zaawansowanego raka piersi u mężczyzn jest podobne jak u kobiet. Jednak zaleca się przy podawaniu AI jednoczesne stosowanie analogów GnRH. Dostępne dane potwierdzają podobną skuteczność fulwestrantu stosowanego w monoterapii zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Leki takie jak inhibitory CDK 4/6 w skojarzeniu z AI lub fulwestrantem, inhibitory mTOR i inhibitory PIK3CA nie były systematycznie oceniane w badaniach klinicznych w populacji mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi. Jednak ostatnie dane wskazują</p>

			<p>na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo i uznaje się za stosowne rekomendowanie tych środków dla mężczyzn opierając się na ekstrapolacji dany z badań obejmujących w dużej mierze uczestników w postaci kobiet z zaawansowanym rakiem piersi. Wskazania i zalecenia dotyczące chemioterapii, terapii celowanej w HER2-, immunoterapii i inhibitorów PARP w populacji mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi są podobne do tych dedykowanych dla kobiet w zaawansowanym raku piersi.</p> <p><u>Harmonogram dawkowania alpelisyb + fulwestrant:</u>  Pierwszy cykl 28-dniowy:  - alpelisyb 300 mg PO dziennie w dniach 1-28;  - fulwestrant 500 mg IM w dniu 1. i 15.  Kolejny cykl co 28 dni do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności:  - alpelisyb 300 mg PO dziennie w dniach 1-28;  - fulwestrant 500 mg IM w dniu 1.</p>										
			<p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Kategoria dowodów i konsensusu NCCN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Dowody wysokiej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>Dowody niższej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa</td> </tr> <tr> <td>2B</td> <td>Dowody niższej jakości, konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Dowody dowolnej jakości, poważna różnica zdań, że zalecana interwencja jest właściwa</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów i konsensusu NCCN		1	Dowody wysokiej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa	2A	Dowody niższej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa	2B	Dowody niższej jakości, konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa	3	Dowody dowolnej jakości, poważna różnica zdań, że zalecana interwencja jest właściwa
Kategoria dowodów i konsensusu NCCN													
1	Dowody wysokiej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa												
2A	Dowody niższej jakości, jednolity konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa												
2B	Dowody niższej jakości, konsensus, że zalecana interwencja jest właściwa												
3	Dowody dowolnej jakości, poważna różnica zdań, że zalecana interwencja jest właściwa												

AI/IA – inhibitor aromatazy (z ang. Aromatase Inhibitor); CDK4/6 – inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (z ang. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors); CHT – chemioterapia; ctDNA – krążące DNA nowotworowe (z ang. circulating tumor DNA); ER – receptor estrogenowy (z ang. Estrogen Receptor); ESO/ESMO – European School of Oncology/European Society for Medical Oncology; HbA1c – hemoglobina glikowana; HER-ujemny – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2); HT – hormonoterapia; IM – domięśniowo (z łac. Intramuscularis); LHRH – hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin); PgR – receptor progesteronowy (z ang. Progesteron Receptor); PFS – czas wolnego od progresji choroby (z ang. Progression-Free Survival); PI3K – 3-kinazy fosfatidyloinozytolu (z ang. phosphoinositide 3-kinase); PIK3CA – kinaza 3,4,5 dwufosforanu fosfatidyloinozytolu, podjednostka katalityczna alfa (z ang. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); PO – doustnie (z łac. per os); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; OFA – abłacja funkcji jajników (z ang. Ovarian Function Ablation); OFS – supresja funkcji jajników (z ang. Ovarian Function Suppression); RT – radioterapia; SERM – selektywne modulatory receptora estrogenowego (z ang. Selective Estrogen Receptor Modulators)

**Tabela 6. Wg ESMO-MCBS Scorecards dla HR+ HER2- raka piersi z mutacją PIK3CA oceniono jeden lek: Piqray (alpelisyb):**

Nazwa substancji czynnej	Typ badania	Wskazanie	Stadium nowotworu	Stopień korzyści klinicznej <sup>1</sup>
alpelisyb	dwuramienne	2 linia leczenia pomenopauzalnego HR+ HER2- raka piersi z mutacją PIK3CA	zaawansowany	3

[https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=tumour&mcbs\\_score\\_cards\\_form%5Btumour-type%5D=Breast+Cancer&mcbs\\_score\\_cards\\_form%5Btumour-sub-type%5D=Breast+Cancer&mcbs\\_score\\_cards\\_form%5Btumour-sub-group%5D=PIK3CA-mutated+HR%2B+HER2-](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=tumour&mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=Breast+Cancer&mcbs_score_cards_form%5Btumour-sub-type%5D=Breast+Cancer&mcbs_score_cards_form%5Btumour-sub-group%5D=PIK3CA-mutated+HR%2B+HER2-) [dostęp 20.01.2021]

<sup>1</sup> Ocena na podstawie formularza nr 2b przeznaczonego do oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta (terapię wydłużające przeżycie). Zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS, a jego mediana w przypadku zastosowania standardowego leczenia wynosi ≤6 miesięcy. Ostateczna skorygowana wielkość stopnia korzyści klinicznej w oparciu o wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie 1-4, gdzie najwyższa ocena oznacza znaczną korzyść kliniczną.

---

#### Podsumowanie:

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

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

Polskie wytyczne PTOK 2019 nie odnoszą się do ocenianej technologii medycznej (Piqray – alpelisyb) ani mutacji PIK3CA w hormonozależnym HER2-ujemnym raku piersi. Należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem alpelisybu przez EMA w Polsce. W wytycznych zostały wymienione substancje stosowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. W przypadku progresji w trakcie leczenia tamoksyfenem rekomendowanymi środkami są fulwestrant w wysokiej dawce lub IA, natomiast w przypadku progresji w trakcie leczenia IA zaleca się stosowanie tamoksyfenu (również w terapii uzupełniającej u mężczyzn), fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (komentarz analityka Agencji: do inhibitorów tych należą m.in.: abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib) lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia rekomendowane są steroidowe lub niesteroidowe IA (eksemestan, anastrozol, letrozol), tamoksyfen lub fulwestrant, a w wybranych przypadkach octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny.

### 4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Leczenie raka piersi było wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie prac Agencji w tym wskazaniu w ciągu ostatnich 6 lat.

Tabela 7. Oceny AOTMiT we wskazaniu: rak piersi (ICD-10 C50) w latach 2015-2021

Numer zlecenia	Stanowiska	
	Rada Przejrzystości	Prezes Agencji
069/2016 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4485-069-2016-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4485-069-2016-zlc</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsnych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”.
106/2017 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5096-zlecenie-106-2017">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5096-zlecenie-106-2017</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklid) w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklid) w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem.
107/2017 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5098-zlecenie-107-2017">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5098-zlecenie-107-2017</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklid) w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklid) w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem.
174/2018 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5710-zlecenie-174-2018">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5710-zlecenie-174-2018</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklid), w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklidem (ICD-10 C50)”	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklid), w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklidem (ICD-10 C50)”.
192/2019 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6259-zlecenie-192-2019">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6259-zlecenie-192-2019</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenio (abemacyklid) w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenio (abemacyklid) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
281/2019 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6445-zlecenie-281-2019">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6445-zlecenie-281-2019</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu pozarejestrycyjnym: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu	Nie dotyczy

	(możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL.	
288/2019 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6460-zlecenie-288-2019">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6460-zlecenie-288-2019</a>	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocykl b), w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów CDK 4/6, grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Rada, uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku poniżej ceny jego głównego komparatora. Rada nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocykl b) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.
12/2020 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6537-zlecenie-12-2020">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6537-zlecenie-12-2020</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocykl b), we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocykl b) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
193/2020 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6261-zlecenie-193-2019">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6261-zlecenie-193-2019</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenio (abemacykl b) w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenio (abemacykl b) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### PODSUMOWANIE:

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z rakiem piersi HR-dodatnim HER-ujemnym z mutacją PIK3CA. Lek Piqray nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT. W 2016 r. w Agencji był rozpatrywany lek Afinitor (ewerolimus) w zbliżonym wskazaniu, tj. w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, u pacjentek po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50). Opinia Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji co do objęcia refundacją leku Afinitor w analizowanym wskazaniu była negatywna.

## 4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

### *Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, we wskazaniu: leczenie raka piersi (ICD-10:C50) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” HER-ujemnego: abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib
- w ramach chemioterapii: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina;
- w ramach refundacji aptecznej: w nowotworach złośliwych m.in.: eksemestan, letrozol, anastrozol, tamoksyfen, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu; w raku piersi i raku trzonu macicy m.in. octan medroksyprogesteronu; w raku piersi w II rzucie hormonoterapii i pozarejestrowanie w hormonozależnym i HER2-ujemnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL m.in. eksemestan, letrozol, anastrozol.

Wskazany w wytycznych klinicznych ewerolimus jest refundowany w ramach kat. A., B. (leczenie raka nerki; leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie rozsiane guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyższiółkowymi olbrzymiokomórkowymi; leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki) i C, co nie dotyczy raka piersi.

#### *Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.*

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami.

#### PODSUMOWANIE:

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, oceniana technologia medyczna nie znajduje się na wykazie refundowanych leków w Polsce. Należy jednak podkreślić, iż w analizowanym wskazaniu oceniana technologia jest stosowana w skojarzeniu z fulwestrantem, który jest refundowany w leczeniu raka piersi. W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, pozostałe rekomendowane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne stosowane w raku piersi po nieskutecznej terapii hormonalnej, są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Ich finansowane odbywa się w ramach kat. A, B i C i wszystkie prócz ewerolimusu są refundowane we wskazaniu ICD-10: C50 tj. w raku piersi.

## **4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej**

### Ocena obciążenia stanem klinicznym

Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych. Pomimo, że guzy hormonowrażliwe mają lepsze rokowanie niż inne podtypy raka piersi, nadal są odpowiedzialne za większość zgonów związanych z rakiem piersi ze względu na ich dużą częstość występowania i stanowią 60-65% wszystkich przypadków. Mediana OS w HR+, HER2- raku piersi to 42 miesiące (obecność mutacji PIK3CA nie została uwzględniona, ale została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny). Postępująca choroba ostatecznie rozwija się u wszystkich pacjentów albo z powodu pierwotnej oporności (oporność *de novo* definiowana jako postępująca choroba w ciągu pierwszych 6 miesięcy hormonoterapii I linii w przypadku zaawansowanego raka piersi) albo z powodu nawrotu/progresji po początkowej odpowiedzi (nabyta oporność  $\geq$  6 miesięcy hormonoterapii I linii).

Zdaniem EMA, pomimo znacznych postępów w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi, rozwój oporności hormonalnej, a tym samym progresja choroby, pozostaje krytycznym problemem. Gdy dojdzie do progresji po leczeniu hormonalnym pierwszym rzutu, opcje leczenia obejmują przejście na inną, wcześniej nie stosowaną terapię hormonalną, przejście na chemioterapię lub na jedną z opcji opartej na terapii celowanej. Chemioterapia jest zwykle preferowana w przypadkach zajęcia trzewnego lub gdy choroba postępuje w szybkim tempie. Dwie klasy związków celowanych - inhibitory mTOR, np. ewerolimus oraz inhibitory CDK4/6, np. palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib wykazały kliniczną skuteczność i uzyskały dopuszczenie do obrotu w leczeniu zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi (EPAR Afinitor, EPAR Ibrance, EPAR Verzenio, EPAR Kisqali), bez odniesienia się do mutacji PIK3CA. Dodatkowo, w przeciwieństwie do kobiet, pacjenci płci męskiej z HR-dodatnim, HER2 ujemnym rakiem piersi mają niewiele zatwierdzonych opcji leczenia na skutek różnic w produkcji estrogenów ze względu na płeć, a zatem ich opcje terapeutyczne oparte na leczeniu hormonalnym są ograniczone.

Nie odnaleziono informacji na temat odsetka pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA w ogólnej populacji chorych na raka piersi, dlatego



obciążenie stanem klinicznym oszacowano na podstawie ogólnej populacji chorych na raka piersi zgodnie z danymi GHDx przedstawionymi w poniższej tabelce:

**Tabela 8. Obliczenia obciążenia stanem klinicznym w Polsce, 2019 r. [dane z GHDx, populacja z rakiem piersi]**

Parametr	Miara	Kobieta	Mężczyzna
YLLs (Years of Life Lost)- utracone lata życia	Liczba	164 318,13	1 775,83
	Procent	5,41	0,04
	Wskaźnik*	828,81	9,54
Deaths - zgony	Liczba	7 491,18	80,96
	Procent	3,80	0,04
	Wskaźnik	37,78	0,44
DALYs (Disability-Adjusted Life Years)- lata życia skorygowane niepełnosprawnością	Liczba	176 815,08	1 939,65
	Procent	3,08	0,03
	Wskaźnik	891,84	10,42

\*wskaźnik wyliczony na 100 000 osób

#### Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych, ESO/ESMO 2020 w przypadku HR+ HER2- zaawansowanego raka piersi z mutacją PIK3CA w II linii leczenia u kobiet po menopauzie i mężczyzn uprzednio leczonych inhibitorami aromatazy (AI) rekomendują ocenianą technologię medyczną - alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. Wytyczne NCCN 2021 również wymieniają alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem jako preferowaną terapię II linii u pacjentów z HR+ HER2- nawrotowym lub zaawansowanym rakiem piersi z mutacją PIK3CA. W wytycznych podkreślano, że terapia ta dedykowana jest jedynie pacjentom z guzami z mutacją PIK3CA, nie wskazując przy tym alternatywnych opcji leczenia dla pacjentów z tą mutacją. Polskie wytyczne PTOK 2019 nie odnoszą się do leczenia pacjentów z mutacją PIK3CA w HR+ HER2- raku piersi. Należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem alpelisybu przez EMA w Polsce. W wytycznych zostały wymienione substancje stosowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. U chorych z progresją po lub w trakcie leczenia AI rekomendowanymi lekami są: tamoksyfen lub skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem.

#### Dostępność opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, oceniana technologia medyczna nie znajduje się na wykazie refundowanych leków w Polsce. Należy jednak podkreślić, iż w analizowanym wskazaniu oceniana technologia jest stosowana w skojarzeniu z fulwestrantem, który jest refundowany w leczeniu raka piersi. W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, pozostałe rekomendowane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne stosowane w raku piersi po nieskutecznej terapii hormonalnej, są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Ich finansowanie odbywa się w ramach kat. A, B i C i wszystkie prócz ewerolimusu są refundowane we wskazaniu ICD-10: C50 tj. w raku piersi. Należy podkreślić, iż w Polsce nie ma żadnych finansowanych opcji leczenia dedykowanych dla pacjentów z mutacją PIK3CA w HR-dodatnim HER2-ujemnym raku piersi.

## 5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 5.1 Szacowanie wielkości populacji

Polska: W 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5% (23,5% – kobiety < 30. roku życia, 29% – kobiety w średnim wieku, 18% – kobiety ≥ 65. roku życia) oraz zajmował drugie miejsce, po raku oskrzeli i płuca, pod względem przyczyny zgonów nowotworowych – 15% (5,1% – kobiety < 30. roku życia, 18,5% – kobiety w średnim wieku, 13,7% – kobiety ≥ 65. roku życia). Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko, a odsetek zgonów na nowotwory złośliwe piersi u mężczyzn w Polsce w 2018 r. wyniósł 0,1%.<sup>4</sup>

Europa: Rak piersi jest najczęściej występującym rakiem kobiecym w Europie, z szacowaną liczbą nowych zdiagnozowanych przypadków wynoszącą ponad pół miliona kobiet w 2018 r. Jest to również druga najczęstsza przyczyna zgonów związanych z rakiem. Oznacza to dwa razy więcej nowych przypadków raka piersi rocznie niż raka w jakimkolwiek innej lokalizacji. Jedna na osiem europejskich kobiet przed osiągnięciem wieku 85 lat zachoruje na raka piersi. Około 80% przypadków raka piersi w Europie występuje u kobiet w wieku powyżej 50 lat. U mężczyzn rak piersi jest rzadkim schorzeniem, stanowiącym <1% wszystkich rozpoznań raka piersi. Mutację PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich, HER2-ujemnych.<sup>3</sup>

Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA w ogólnej populacji chorych na raka piersi.

Ze względu na brak dokładnych danych, oszacowanie przybliżonej wielkości populacji docelowej oparto na liczbie nowych przypadków raka piersi w populacji kobiet w ciągu roku w Polsce oraz danych z piśmiennictwa dotyczących częstości występowania raka piersi HR-dodatniego HER2-ujemnego oraz rozpowszechnienia u tych chorych mutacji PIK3CA:

Menopauza rozciąga się między 40 a 58 rokiem życia, pojawiając się średnio ok. 51,5 roku życia.<sup>5</sup> Biorąc pod uwagę kobiety w wieku pomenopauzalnym ze wskazania rejestracyjnego, postanowiono wyekstrahować z wykrytych w 2018 roku 19 023 nowych przypadków raka piersi populację kobiet ≥ 50 r.ż. stanowiącą odzwierciedlenie populacji kobiet po menopauzie:

Liczba kobiet ≥ 50 r.ż. z wykrytym rakiem piersi rocznie = 15 305

Dane szacunkowe wskazują, że w grupie kobiet chorych na raka piersi 70% ma HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi.<sup>6</sup>

Biorąc pod uwagę te dane, oszacowano przybliżoną liczbę kobiet po menopauzie z HR-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi:

Liczba kobiet ≥ 50 r.ż. z wykrytym HR-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi rakiem piersi ~ 10 714 (15 305 x 0,70)

Zakładając, że mutacja PIK3CA występuje do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych, oszacowano przybliżoną liczbę kobiet po menopauzie z HR-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją PIK3CA:

Liczba kobiet ≥ 50 r.ż. z wykrytym HR-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi rakiem piersi ~ 4 821 (10 714 x 0,45)

Ta wartość nie uwzględnia stopnia zaawansowania nowotworu: z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi; etapu leczenia: w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii oraz niewielkiej liczby mężczyzn, u których rak piersi występuje bardzo rzadko.

### 5.2 Podsumowanie szacowania populacji

Ze względu na brak dokładnych danych, oszacowanie przybliżonej wielkości populacji docelowej oparto na liczbie nowych przypadków raka piersi w populacji kobiet w ciągu roku w Polsce oraz danych z piśmiennictwa dotyczących częstości występowania raka piersi HR-dodatniego HER2-ujemnego oraz rozpowszechnienia u tych chorych mutacji PIK3CA.

<sup>5</sup> Bieber EJ, i in. Menopauza. w red. nauk.: Dębski R, Ginekologia Kliniczna, Wrocław 2009, s. 892.

<sup>6</sup> <https://www.termedia.pl/onkologia/Zaawansowany-rak-piersi-Polska-nie-refunduje-wszystkich-mozliwych-opcji-leczenia.28330.html> [dostęp: 13.01.2021 r.]

---

W Polsce co roku diagnozuje się około 4 821 kobiet  $\geq$  50 r.ż. (przyjęto średni wiek przejścia w stan pomenopauzalny wynoszący 50 lat) z HR-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją PIK3CA. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia niewielkiej liczby mężczyzn, u których rak piersi występuje bardzo rzadko. Kryteriami zawężającymi wielkość populacji będą: stwierdzona miejscowo zaawansowana lub rozszkana postać raka piersi oraz stwierdzona progresja choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. Należy mieć na uwadze, że powyższa wartość została oszacowana na podstawie zapadalności a nie chorobowości, stąd wartości mają charakter poglądowy.

## 6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 6.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność ramię interwencji	Interwencje	Liczebność ramię komparatora	Długość obserwacji
SOLAR-1 NCT02437318	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437318">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437318</a>	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne z grupa kontrolną	- badanie kliniczne III fazy - kontrolowane - randomizowane, 2 ramiona - podwójnie zaślepione - wielośrodkowe	<u>Pierwszorzędowy:</u> PFS oparty na ocenie badacza w kohorcie z mutacją PIK3CA. [Ramy czasowe: po zaobserwowaniu około 243 zdarzeń PFS w tej kohorcie, do 32 miesięcy] PFS, definiowany jako czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. PFS zostanie ocenione na podstawie lokalnej oceny radiologicznej guza zgodnie z RECIST 1.1  <u>Kluczowy drugorzędowy:</u> OS dla pacjentów z mutacją PIK3CA. [ramy czasowe: do około 59 miesięcy] OS definiuje się jako czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - PFS dla pacjentów z brakiem mutacji PIK3CA [ramy czasowe: do około 36 miesięcy]	Kohorty z mutacją PIK3KA:  Mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata (przedział: od 25 do 92 lat).  184 pacjentów było w wieku co najmniej 18 < 65 lat  153 pacjentów było w wieku co najmniej 65 < 85 lat  4 - pacjentów było w wieku ≥ 85 lat  W populacji badanej był jeden mężczyzna włączony do kohorty osób z mutacją PIK3CA, którego leczono alpelisybem i fulwestrantem	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli w wieku ≥ 18 lat, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu - w przypadku kobiet, pacjentki muszą być po potwierdzonej menopauzie zdefiniowanej jako: uprzednie obustronne wycięcie jajników; wiek ≥ 60 lat; u kobiet w wieku <60 lat brak miesiączki przez 12 lub więcej miesięcy bez chemioterapii, tamoksyfenu, toremifenu lub supresji jajników i przy normalnym zakresie stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu w okresie pomenopauzalnym - zidentyfikowana mutacja PIK3CA na podstawie badań tkankowych - pacjent może mieć: nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie (neo)adiuwantowej terapii hormonalnej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo)adiuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia choroby przerzutowej; nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po ponad 12 miesiącach od zakończenia (neo)adiuwantowej terapii hormonalnej, a następnie postęp choroby zgodnie z udokumentowanymi dowodami	Grupa A: I kohorta – z mutacją PIK3CA: 169 II kohorta – bez mutacji PIK3CA: 115	<u>Grupa A (badana):</u> alpelisyb (300 mg; doustnie; raz dziennie) w skojarzeniu z fulwestranem (500 mg; wstrzyknięcie domięśniowe w dniu 1 i 15 cyklu 1, a następnie w dniu 1 każdego kolejnego 28-dniowego cyklu) <u>Grupa B (kontrolna):</u> placebo (300 mg; doustnie; raz na dobę) w skojarzeniu z fulwestranem (500 mg; wstrzyknięcie domięśniowe w 1. i 15. dniu cyklu 1, a następnie w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu) Pacjentom nie wolno było zmieniać leczenia z placebo na alpelisyb w trakcie badania	Grupa B: I kohorta – z mutacją PIK3CA: 172 II kohorta – bez mutacji PIK3CA: 116	Mediana czasu obserwacji (od daty randomizacji do daty zaprzestania zbierania danych) wśród pacjentów z kohorty z mutacją PIK3CA wyniosła 35,6 miesiąca

				<p>PFS na podstawie lokalnej oceny radiologicznej i przy zastosowaniu kryteriów RECIST 1.1 w kohorcie z brakiem mutacji PIK3CA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS dla pacjentów z brakiem mutacji PIK3CA</li> </ul> <p>[ramy czasowe: do około 59 miesięcy]</p> <p>OS definiuje się jako czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS na podstawie oceny radiologicznej i przy użyciu kryteriów RECIST 1.1</li> </ul> <p>[ramy czasowe: wartość wyjściowa, do około 36 miesięcy]</p> <p>PFS u pacjentów z mutacją PIK3CA i pacjentów bez mutacji PIK3CA mierzonym w ctDNA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR</li> </ul> <p>[ramy czasowe: do około 36 miesięcy]</p> <p>ORR definiuje się jako odsetek pacjentów z najlepszą CR lub PR na podstawie lokalnej oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności w ECOG</li> </ul> <p>[Ramy czasowe: stan wyjściowy, do około 36 miesięcy]</p> <p>Pogorszenie stanu sprawności zgodnie z ECOG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bezpieczeństwo i tolerancja alpelisibu w połączeniu z fulwestranem</li> </ul> <p>[Ramy czasowe: do około 37 miesięcy]</p> <p>Bezpieczeństwo zostanie określone na podstawie rodzaju, częstotliwości</p>	<p>progresji w trakcie lub po tyko jednej linii leczenia hormonalnego choroby przerzutowej; nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi, a następnie nawrót z udokumentowanymi objawami progresji podczas lub po jednej linii leczenia hormonalnego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrót lub progresja choroby w trakcie lub po terapii AI (tj. letrozol, anastrozol, eksemestan)</li> <li>- potwierdzone histologicznie i/lub cytologicznie rozpoznanie raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych i ma HER2-ujemnego raka piersi</li> <li>- obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub, jeśli nie występowała żadna mierzalna zmiana, to musi być obecna co najmniej jedna zmiana kostna o przewodzie litycznej</li> <li>- prawidłowa czynność szpiku kostnego</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objawowa choroba trzewna lub jakiegokolwiek obciążenie chorobowe, które sprawia, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia hormonalnego</li> <li>- wcześniejsze leczenie chemioterapią (z wyjątkiem chemioterapii neoadiuwantowej/adiuwantowej), fulwestranem, dowolnym inhibitorem PI3K, mTOR lub AKT (dozwolone jest wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6)</li> <li>- zapalny rak piersi w momencie badania przesiewowego</li> <li>- wyn k B lub C w skali Child pugh</li> <li>- rozpoznana cukrzyca typu I lub nieleczona cukrzyca typu II</li> <li>- stan sprawności 2 lub wyższy w Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</li> <li>- zajęcie OUN, chyba że minęło co najmniej 4 tygodnie</li> </ul>	<p>ani po stwierdzeniu progresji choroby.</p>		
--	--	--	--	---	--	---	--	--

				<p>i dotkliwości zdarzeń niepożądanych zgodnie z CTCAEv4.03 oraz typu, częstotliwości i dotkliwości toksyczności laboratoryjnej zgodnie z CTCAEv4.03. Pacjenci będą obserwowani przez cały czas trwania badania.</p> <p>- Czas do 10% pogorszenia jakości życia (QOL) w skali EORTC QLQ-C30</p> <p>[Ramy czasowe: do około 36 miesięcy]</p> <p>Złożona miara zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domeny, stanów zdrowia, ogólnego stanu zdrowia i wartości wskaźn ków</p> <p>- Profil stężenia w osoczu w czasie alpelisybu podanego w skojarzeniu z fulwestranem i odpowiednimi parametrami PK [ramy czasowe: dzień 8 i dzień 15 cyklu 1, następnie dzień 1 cykli 2, 4, 6, 8]</p> <p>Ocena potencjalnego wpływu fulwestrantu na farmakokinetykę alpelisybu poprzez pobranie rzadkich próbek PK. Parametry PK obejmują między innymi C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC<sub>last</sub> dla alpelisybu (i wszelkich istotnych metabolitów) i fulwestrantu</p> <p>- CBR</p> <p>[ramy czasowe: do około 36 miesięcy] CBR definiuje się jako odsetek pacjentów z najlepszą CR, PR lub SD lub Non-CR /Non-PD trwającą dłużej niż 24 tygodnie w oparciu o lokalną ocenę badacza.</p> <p>- Zmiana wyniku QOL w skali EORTC QLQ-C30</p>	<p>od zakończenia wcześniejszej terapii do rozpoczęcia leczenia w badaniu i guz OUN jest stabilny w czasie badania przesiewowego oraz pacjent nie otrzymuje steroidów i/lub leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w przypadku przerzutów do mózgu</p> <p>- uczestnictwo we wcześniejszym badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy</p> <p>- historia ostrego zapalenia trzustki w ciągu 1 roku od badania przesiewowego lub historia przewlekłego zapalenia trzustki w przeszłości</p> <p>- nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po ponad 12 miesiącach od zakończenia (neo)adiuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia przerzutów</p> <p>- znana nadwrażliwość na alpelisyb lub fulwestrant lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>- operacja w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub nie wyzdrowiał po poważnych skutkach ubocznych.</p> <p>- radioterapia przez ≤ 4 tygodnie lub ograniczona radioterapia w celu złagodzenia ≤ 2 tygodni przed randomizacją i brak osiągnięcia stopnia ≤ 1 według CTCAEv4 (skala nasilenia działań niepożądanych) po powiązanych działaniach niepożądanych takiej terapii (z wyjątkiem tężenia) i/lub u pacjentów, u których ≥ 25 % szpiku kostnego zostało napromieniowane</p> <p>- współistniejący nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat od randomizacji,</p>				
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

				<p>[ramy czasowe: punkt odniesienia, do około 36 miesięcy]</p> <p>Złożona miara zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domeny, stanów zdrowia, ogólnego stanu zdrowia i wartości wskaźn ków</p> <p>- Podsumowanie statystyk stężeń fulwestrantu i alpelisybu w osoczu</p> <p>[ramy czasowe: dzień 8 i dzień 15 cyklu 1, następnie dzień 1 cykli 2, 4, 6, 8]</p> <p>- Ocena potencjalnego wpływu fulwestrantu na farmakokinetykę alpelisybu poprzez pobranie rzadkich próbek PK.</p>	<p>z wyjątkiem odpowiednio leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy po resekcji</p> <p>- upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, które mogą znacząco wpływać na wchłanianie badanych leków</p> <p>- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)</p> <p>- inny współistniejący ciężki i/lub niekontrolowany stan chorobowy, co może być przeciwwskazaniem do udziału uczestnika w badaniu klinicznym</p> <p>- udokumentowane zapalenie płuc</p> <p>- klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenia sercowe, w tym choroba serca w wywiadzie</p> <p>- ogólnoustrojowe otrzymywanie kortykosteroidów ≤ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania</p> <p>- mężczyźni aktywni seksualnie, chyba że zostali poddani sterylizacji (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym) lub używają prezerwatywy podczas stosunku płciowego w trakcie przyjmowania leku i przez co najmniej 8 miesięcy po zaprzestaniu leczenia alpelisibem i/lub fulwestrantem i nie powinni w tym okresie spłodzić dziecka.</p>				
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

AI – inhibitor aromatazy (z ang. Aromatase Inhibitor); AKT – kinaza białkowa B; CBR – odpowiedź klinicznie istotna (z ang. Clinical Benefit Rate); CDK4/6 – inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (z ang. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors); CR – całkowita odpowiedź (z ang. Complete Response); CTCAEv4 – nasilenie działań niepożądanych (z ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events); ctDNA – krążące DNA nowotworowe (z ang. circulating tumor DNA); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz jakości życia (z ang. Quality of Life Questionnaire); HER-ujemny – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin); Non-CR /Non-PD – przetrwanie jednej lub więcej zmian; ORR – częstość występowania obiektywnej odpowiedzi (z ang. Overall Response Rate); OS – przeżycie całkowite (z ang. Overall Survival); OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy; PFS – czas wolny od progresji choroby (z ang. Progression-Free Survival); PI3K - 3-kinazy fosfatydilinozytolu (z ang. phosphoinositide 3-kinase); PIK3CA – gen (z ang. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha); PK – farmakokinetyka; PR – częściowa odpowiedź (z ang. Partial Response); RECIST 1.1 – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (z ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours); SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease)

---

## Opis komparatora

### WNIOSKI:

W ramach EPAR odnaleziono dyskusję EMA przeprowadzoną na etapie rejestracji leku, w ramach której uzasadniono wybór komparatora w świetle wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów, co przytoczono poniżej:

W badaniu stan sprawności ECOG wśród dwóch trzecich pacjentów wynosił „0”, natomiast stopień „1” odnotowano wśród jednej trzeciej pacjentów, co odzwierciedlało populację o niskim obciążeniu guzem, w której większość onkologów zgodziłaby się na dalsze leczenie hormonalne zamiast chemioterapii. Jednak stwierdzono, że 85,6% pacjentów cierpi na chorobę oporną na leczenie hormonalne a opcje leczenia, takie jak chemioterapia, mogłyby być odpowiednią opcją w tej sytuacji. Oporność hormonalną (oporność de novo) obserwowano u 13,2% pacjentów, a wtórną oporność wewnątrzwydzielniczą (nawrót /progresja po początkowej odpowiedzi) u 72,4% pacjentów. Niemniej monoterapia fulwestrantem pozostaje opcją terapeutyczną w grupie badanej, gdyż uznano, że oporność hormonalna nie jest łatwa do zrozumienia w praktyce klinicznej i uznano, że jest ona bardziej procesem czasowym niż wydarzeniem. Dostępność innej opcji terapeutycznej bezpośrednio przed chemioterapią stanowi dodatkowo wartościową alternatywę, Stąd ustalenie czy chemioterapia przyniosłaby lepsze wyniki niż fulwestrant w tej sytuacji pozostaje wątpliwe. W związku z tym, że pacjenci byli w większości oporni na terapię hormonalną, użycie fulwestrantu jako komparatora mogło zniekształcić wyniki na korzyść alpelisybu. Słabe wyniki ramienia kontrolnego wyjaśniono tym, że duża część populacji badanej była oporna na leczenie hormonalne i jako taka miała gorsze rokowanie.

Zarówno EMA jak i wytyczne kliniczne wskazują szereg leków mających zastosowanie w HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym raku piersi, jednak wśród odnalezionych wytycznych klinicznych, jedynie ESO-ESMO i NCCN odnoszą się do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z mutacją PIK3CA, rekomendując alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. Jednocześnie wytyczne nie wskazują innych leków, które byłyby dedykowane do leczenia pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją PIK3CA i stanowiłyby alternatywę dla alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem. W polskich wytycznych PTOK nie odniesiono się do mutacji PIK3CA, należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem alpelisybu w Polsce. W polskich wytycznych zostały wymienione substancje rekomendowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby po lub w trakcie leczenia AI, co stanowi kryterium włączenia do badania rejestracyjnego - zalecanymi lekami są: tamoksyfen, skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib albo palbocycylib albo rybocycylib) lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. Wytyczne zagraniczne rekomendują fulwestrant w skojarzeniu z CDK4/6 lub jako monoterapia w II linii leczenia. Wytyczne PTOK dodatkowo podkreślają zasadność stosowania fulwestrantu w wysokiej dawce jako terapia II linii w przypadku progresji w trakcie lub po leczeniu tamoksyfenem. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, użyty w badaniu fulwestrant zastosowany w ramieniu kontrolnym badania jest komparatorem bez odniesienia się do skuteczności przy mutacji PIK3CA oraz jest finansowany w raku piersi w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

### Punkty końcowe:

- Przeżycie: OS - czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakości życia: Czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności zgodnie z ECOG; Czas do 10% pogorszenia jakości życia (QOL) w skali EORTC QLQ-C30/zmiana wyniku w skali EORTC QLQ - złożona miara zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domeny, stanów zdrowia, ogólnego stanu zdrowia i wartości wskaźników.
- Wyleczenie: brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia
- Bezpieczeństwo: Określone na podstawie rodzaju, częstotliwości i dotkliwości zdarzeń niepożądanych zgodnie z CTCAEv4.03 oraz typu, częstotliwości i dotkliwości toksyczności laboratoryjnej zgodnie z CTCAEv4.03. Pacjenci obserwowani przez cały czas trwania badania.
- Inne punkty końcowe: PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) - czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (oceniony przez badacza na podstawie lokalnej oceny radiologicznej guza zgodnie z RECIST 1.1); ORR - odsetek pacjentów z najlepszą CR lub PR na podstawie lokalnej oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1.;



CBR - odsetek pacjentów z najlepszą CR, PR lub SD lub Non-CR /Non-PD trwającą dłużej niż 24 tygodnie w oparciu o lokalną ocenę badacza.

### Ocena innych elementów jakości badania

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 7 domen. Nie zidentyfikowano wysokiego ryzyka błędu systematycznego w żadnej domenie.

**Tabela 10. Ocena jakości badania rejestracyjnego SOLAR-1 według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration**

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
<b>SOLAR-1</b>		
Proces randomizacji	Niejasne	Nie opisano wystarczająco szczegółowo metody randomizacji: w ramach każdej kohorty, pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania interwencji lub komparatora w stosunku 1:1. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie obecności lub braku przerzuty do płuc lub wątroby i wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6.
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych	Nie przedstawiono metody chroniącej przed wpływem na alokację pacjentów.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	Badanie z podwójnie ślełą próbą: do czasu zablokowania bazy danych końcowej analizy PFS w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA, przypisanie grupy terapeutycznej było zaślepienie dla badanych osób, zespołu Novartis Study, badaczy, radiologów i centralnych recenzentów radiologicznych. Badacz i pacjenci byli zaślepieni co do statusu mutacji PIK3CA przez cały czas trwania badania, a bezpieczeństwo zarówno w kohortach z mutacją, jak i bez mutacji PIK3CA zostało przeanalizowane przez DMC.
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Niezależny komitet monitorujący dane (DMC) został ustanowiony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności alpelisybu w sposób niezależny. Jednak tożsamość każdej grupy terapeutycznej nie została udostępniona DMC. DMC miał możliwość otwarcia koperty zawierającej tożsamość każdego ramienia zabiegowego w trakcie przeglądu, jeśli było to konieczne.
Kompletność danych	Niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania w każdej z grup oraz powody utraty/wykluczenia z badania.
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zareportowane poprawnie.
Inne	Niejasne	Nie opisano wystarczająco wpływu sponsora na analizę wyników badania.
Ogólne ryzyko błędu	Niskie/Niejasne	

### Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia: Zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania skuteczności alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny przedstawi raport, w tym śródkresową i końcową analizę całkowitego przeżycia do dnia 31 sierpnia 2022 r.
- Istnieje ryzyko braku zachowania zaślepienia biorąc pod uwagę wpływ inhibitorów PI3K na poziom glukozy w surowicy i na skórę.
- Mała liczba mężczyzn: Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Mała liczba pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali fulwestrant w grupie badanej (1 pacjent): Ograniczone dane na temat tego, czy wcześniejsza ekspozycja na fulwestrant nie osłabiłaby aktywności przeciwnowotworowej skojarzenia alpelisybu z fulwestrantem - skuteczność nie została ustalona w tej populacji.
- Wśród ograniczeń EMA wskazuje na brak osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, co stanowi wyraźną grupę zainteresowania, biorąc pod uwagę wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie alpelisybu i fulwestrantu. Ponadto do badania klinicznego nie włączano pacjentów z cukrzycą typu 1 lub z niewyrównaną cukrzycą typu 2 - bezpieczeństwo nie zostało ustalone u tych pacjentów.

### Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- nieistotne statystycznie dane na temat OS,
- ograniczony okres obserwacji - mediana czasu obserwacji (od daty randomizacji do daty zaprzestania zbierania danych) wśród pacjentów z kohorty z mutacją PIK3CA wyniosła 35,6 miesiąca.

Wymusza to ekstrapolację danych poza okres badania i pośrednie szacowanie przeżycia (ew. jakości życia).

## 6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Piqray został zarejestrowany przez EMA na podstawie międzynarodowego, wielośrodkowego, randomizowanego, badania klinicznego fazy III z grupą kontrolną przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym stosowano alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn, z zaawansowanym (nawracającym lokoregionalnie lub rozsiałym) rakiem piersi HR+ HER2-, u których stwierdzono progresję lub nawrót choroby w trakcie leczenia opartego na inhibitorze aromatazy (stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub bez inhibitora CDK4/6) albo po jego zakończeniu. W badaniu oprócz podziału na grupę badaną (alpelisyb+fulwestrant) i kontrolną (placebo+fulwestrant) dokonano dodatkowego podziału wewnątrz obu grup na kohortę z mutacją PIK3CA i kohortę bez mutacji PIK3CA. Kohorty z mutacją PIK3CA dostarczyły danych do wnioskowania na temat skuteczności leku Piqray i zawężenia wskazania rejestracyjnego do pacjentów z potwierdzoną mutacją.

EMA uznała za zasadny wybór komparatora w postaci fulwestrantu opierając się na stanie sprawności pacjentów i niskim obciążeniu guzem, co zakwalifikowałoby większość pacjentów do dalszego leczenia hormonalnego zamiast chemioterapii. W populacji biorącej udział w badaniu stwierdzono jednak, że znaczna część pacjentów (85,6%) cierpiała na chorobę oporną na leczenie hormonalne i chemioterapia, mogłyby być odpowiednią opcją w tej sytuacji. Niemniej monoterapia fulwestrantem pozostaje opcją terapeutyczną w grupie badanej, gdyż uznano, że oporność hormonalna nie jest łatwa do zrozumienia w praktyce klinicznej i przyjęto, że jest ona bardziej procesem czasowym niż wydarzeniem. Dostępność innej opcji terapeutycznej bezpośrednio przed chemioterapią stanowi dodatkowo wartościową alternatywę, stąd ustalenie czy chemioterapia przyniosłaby lepsze wyniki niż fulwestrant w tej sytuacji pozostaje wątpliwe. W związku z tym, że pacjenci byli w większości oporni na terapię hormonalną, użycie fulwestrantu jako komparatora mogło zniekształcić wyniki na korzyść alpelisybu. Słabe wyniki ramienia kontrolnego wyjaśniono tym, że duża część populacji badanej była oporna na leczenie hormonalne i jako taka miała gorsze rokowanie.

Zarówno EMA jak i wytyczne kliniczne wskazują szereg leków mających zastosowanie w HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym raku piersi, jednak wśród odnalezionych wytycznych klinicznych, jedynie ESO-ESMO 2020 i NCCN 2021 odnoszą się do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z mutacją PIK3CA, rekomendując alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. Jednocześnie wytyczne nie wskazują innych leków, które byłyby dedykowane do leczenia pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją PIK3CA i stanowiłyby alternatywę dla alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem. W polskich wytycznych PTOK 2019 nie odniesiono się do mutacji PIK3CA, należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem alpelisybu w Polsce. W polskich wytycznych zostały wymienione substancje rekomendowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby po lub w trakcie leczenia AI, co stanowi kryterium włączenia do badania rejestracyjnego - zalecanymi lekami są: tamoksyfen, skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (abemacyklib albo palbocyklib albo rybocyklib) lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. Wytyczne zagraniczne rekomendują fulwestrant w skojarzeniu z CDK4/6 lub jako monoterapia w II linii leczenia. Wytyczne PTOK dodatkowo podkreślają zasadność stosowania fulwestrantu w wysokiej dawce jako terapia II linii w przypadku progresji w trakcie lub po leczeniu tamoksyfenem. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, użyty w badaniu fulwestrant zastosowany w ramieniu kontrolnym badania jest komparatorem bez odniesienia się do skuteczności przy mutacji PIK3CA oraz jest finansowany w raku piersi w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

Podstawową analizą skuteczności było porównanie rozkładu PFS między dwiema leczonymi grupami. PFS oparty był na lokalnej ocenie radiologicznej guza zgodnie z RECIST 1.1 przez badacza w kohorcie z mutacją PIK3CA. Inne drugorzędowe punkty końcowe wymieniono poniżej:

- Przeżycie: OS - czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakości życia: Czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności zgodnie z ECOG; Czas do 10% pogorszenia jakości życia (QOL) w skali EORTC QLQ-C30/zmiana wyniku w skali EORTC QLQ - złożona miara zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domeny, stanów zdrowia, ogólnego stanu zdrowia i wartości wskaźników w czasie każdej oceny zostaną podsumowane.
- Wyleczenie: brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia

- 
- Bezpieczeństwo: Określone na podstawie rodzaju, częstotliwości i dotkliwości zdarzeń niepożądanych zgodnie z CTCAEv4.03 oraz typu, częstotliwości i dotkliwości toksyczności laboratoryjnej zgodnie z CTCAEv4.03. Pacjenci obserwowani przez cały czas trwania badania.
  - Inne punkty końcowe: ORR - odsetek pacjentów z najlepszą CR lub PR na podstawie lokalnej oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1.; CBR - odsetek pacjentów z najlepszą CR, PR lub SD lub Non-CR /Non-PD trwającą dłużej niż 24 tygodnie w oparciu o lokalną ocenę badacza.

---

## 7 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 7.1 Ocena skuteczności klinicznej

Z uwagi na zarejestrowane wskazanie, przedstawione wyniki zostały ograniczone do kohort ramienia badanego i kontrolnego ze zidentyfikowaną mutacją PIK3CA.

#### Przeżycie całkowite (OS):

OS należało ocenić statystycznie i zinterpretować tylko wtedy, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy (skuteczności PFS) był znacząco różny w obu grupach leczenia.

Na dzień zaprzestania zbierania danych tj. 12 czerwca 2018 r. i medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,2 miesiąca, dane dotyczące OS były niedojrzałe (mediana OS nie została jeszcze osiągnięta w grupie badanej), dlatego wzięto pod uwagę drugą pośrednią analizę całkowitego przeżycia przeprowadzoną z wykorzystaniem danych dla daty odcięcia 30 września 2019 r. i opartą na 153 zgonach, co odpowiada 86,0% frakcji informacji. Odnotowano 69 zdarzeń (40,8%) w grupie alpelisybu i fulwestrantu (ALP+FUL) w porównaniu z 84 zdarzeniami (48,8%) w grupie placebo i fulwestrantu (PLC+FUL).

Mediana OS w grupie ALP+FUL wyniosła 40,6 miesiąca (95% CI: 32,2; NE) vs 31,2 miesiąca (95% CI: 26,8; NE) w grupie PLC+FUL co w punkcie odcięcia dla tej analizy okresowej nie było istotne statystycznie przy wymaganej wartości  $p \leq 0,0117$  (HR = 0,77, 95% CI: 0,56, 1,06, jednostronna wartość  $p = 0,06$ ).

#### Finalne wyniki w zakresie OS:

Publikacja (Andre 2020) z 24 listopada 2020 roku dotyczy badania rejestracyjnego SOLAR-1, w której przedstawiono finalne wyniki w zakresie OS [w kohorcie z mutacją PIK3CA mediana czasu obserwacji od randomizacji do odcięcia danych (23 kwietnia 2020 r.) wyniosła 42,4 miesiąca (zakres, 33,1-55,7 miesiąca)]:

Mediana czasu obserwacji dla OS, definiowana jako czas od randomizacji do zdarzenia OS lub cenzorowania, wyniosła 30,8 miesiąca (zakres 0,4-53,4 miesiąca). Analiza OS została oparta na 181 zgonach: 87 zdarzeń w grupie ALP+FUL i 94 w grupie PLC+FUL. Mediana OS wyniosła 39,3 miesiąca (95% CI, 34,1; 44,9) w grupie ALP+FUL w porównaniu z 31,4 miesiąca (95% CI, 26,8; 41,3) w grupie PLC+FUL (HR = 0,86; 95% CI, 0,64-1,15; jednostronne  $p = 0,15$ ), co w punkcie odcięcia dla tej analizy nie było istotne statystycznie.

Number of patients  
still at  
Alpelisib + F  
Placebo + F

Censoring times - data cenzurowania to data ostatniego kontaktu

**Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący całkowitego czasu przeżycia w kohorcie z mutacją PIK3CA porównujących ramiona ALP+FUL i PLC+FUL [Andre 2020]**

### **Ocena jakości życia:**

Mediana czasu do 10% pogorszenia ogólnego stanu zdrowia przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła 14,8 miesiąca w porównaniu z 14,8 miesiąca odpowiednio w grupie ALP+FUL i PLC+FUL. Nie zaobserwowano różnic między ramionami leczenia w czasie pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (HR = 1,03; 95% CI: 0,72; 1,48).

44 pacjentów (26,0%) w ramieniu ALP+FUL i 41 pacjentów (23,8%) w grupie PLC+FUL spełniło kryteria ostatecznego pogorszenia stanu sprawności ECOG (TDD). Mediana TDD wynosiła 26,3 miesiąca (95% CI: 26,3, NE) w ramieniu ALP+FUL i nie została osiągnięta (95% CI: 20,4, NE) w ramieniu PLC+FUL. Szacowane prawdopodobieństwo braku ostatecznego pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG po 12 miesiącach było podobne w obu ramionach badania: 73,2% (95% CI: 64,7; 79,9) w ramieniu ALP+FUL vs 70,2% (95% CI: 60,6 77,9) w grupie PLC+FUL. Nie zaobserwowano różnic między ramionami leczenia w czasie do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności ECOG (HR = 1,00; 95% CI: 0,65; 1,53).

### **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):**

Podstawową analizą skuteczności było porównanie rozkładu PFS między dwiema leczonymi grupami. Ocena skuteczności zastosowana do określenia PFS była oparta na lokalnej radiologicznej ocenie guza przez badacza i została wykorzystana do podejmowania decyzji dotyczących leczenia. Aby wesprzeć pierwszorzędkowy punkt końcowy, centralny przegląd skanów przeprowadzono tylko dla kohorty z mutacją PIK3CA. Zgodnie z podejściem opartym na audycie, wszystkie skany od około 50% losowo wybranych, zrandomizowanych pacjentów zostały poddane przeglądowi. Jeśli nie ustalono spójności efektu leczenia między oceną badacza a wybraną próbką kontrolną, mógł nastąpić pełny odczyt danych obrazowych.

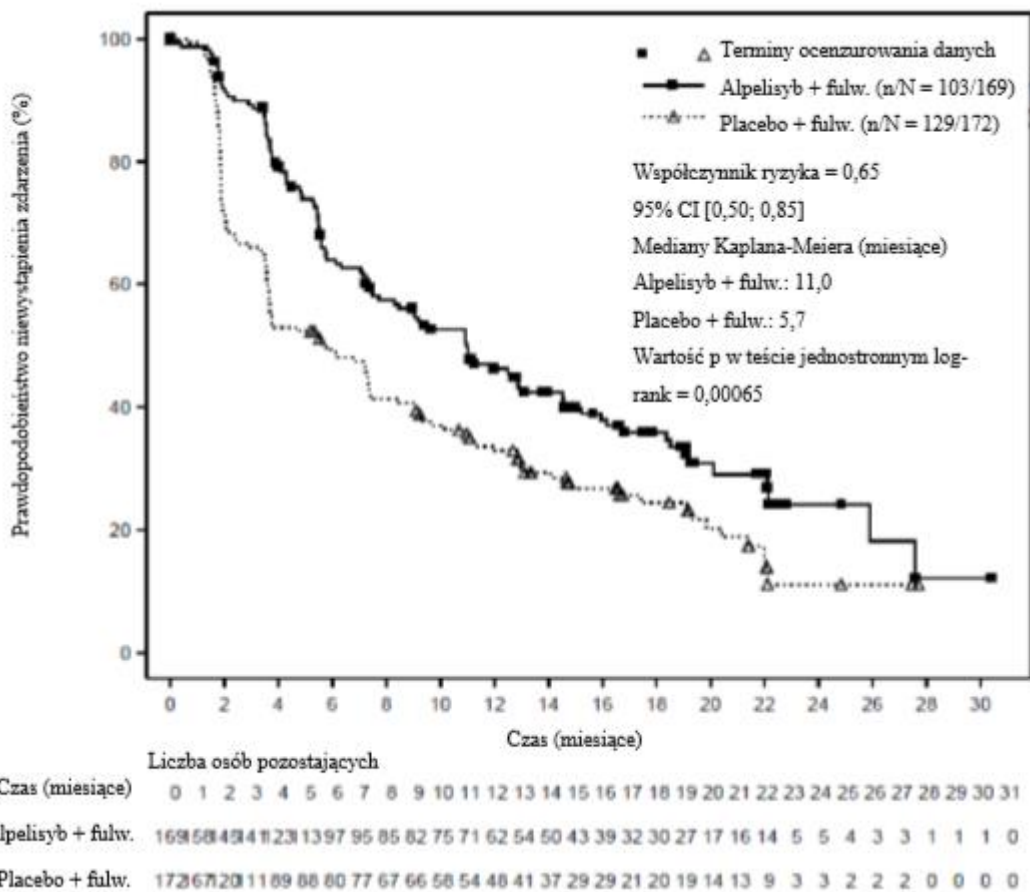
Analiza pierwotna – 12 czerwiec 2018 r.:

Analiza PFS była oparta na 232 zdarzeniach i medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,2 miesiąca, co odpowiada 61% zdarzeń w grupie ALP+FUL. Mediana PFS w grupie ALP+FUL wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,5; 14,5), a w grupie PLC+FUL 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4). Wyniki skuteczności w kohorcie z mutacją PIK3CA wykazały statystycznie istotną poprawę mediany PFS u pacjentów otrzymujących ALP+FUL w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC+FUL z szacowanym 35% zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR = 0,65; 95% CI: 0,50, 0,85; stratyfikowany test log-rank, jednostronna wartość p = 0,00065). Szacowane współczynniki PFS Kaplana-Meiera po 12 miesiącach wynosiły 46,2% (95% CI: 38,1; 54,0) w grupie ALP+FUL i 32,9% (95% CI: 25,8; 40,2) w grupie PLB+FUL.

Wyniki analizy pierwotnej zostały potwierdzone przez centralny przegląd odpowiedzi radiologicznej przeprowadzony u połowy populacji w ramach oceny kontrolnej zaślepionej niezależnej komisji weryfikacyjnej. Mediana PFS w grupie ALP+FUL wyniosła 11,1 miesięcy (95% CI: 7,3; 16,8), a w grupie PLC+FUL 3,7 miesiąca (95% CI: 2,1; 5,6). Zaobserwowano szacunkowe 52% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR = 0,48; 95% CI: 0,32; 0,71) na korzyść ramienia ALP+FUL w porównaniu z ramieniem PLC+FUL.

Druga analiza etapowa – 30 wrzesień 2019 r.:

Mediana czasu obserwacji PFS (od daty randomizacji do daty zaprzestania zbierania danych) wśród pacjentów z kohorty z mutacją PIK3CA wyniosła 35,6 miesiąca, co stanowi około 15,6 miesiąca dodatkowej obserwacji od daty odcięcia dla pierwotnej analizy skuteczności (12 czerwiec 2018 r.). Mediana PFS w grupie ALP+FUL wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,5; 14,5), a w grupie PLC+FUL 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4). Zaobserwowano szacunkowe 36% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,64; 95%CI: 0,50; 0,81) na korzyść ramienia ALP+FUL w porównaniu z ramieniem PLC+FUL.



Rysunek 2 Wykres Kaplana-Meiera dotyczący czasu przeżycia bez progresji choroby w kohorcie z mutacją PIK3CA według oceny badacza, porównujący ramiona ALP+FUL i PLC+FUL, mediana okresu obserwacji 20,2 miesiący [ChPL Piqray]

Tabela 11. Podsumowanie wyników dotyczących PFS i OS w kohorcie z mutacją PIK3CA [ChPL Piqray]

	<b>Piqray + fulwestrant (n=169)</b>	<b>Placebo + fulwestrant (n=172)</b>
<i>Dane z wykorzystaniem daty zakończenia zbierania danych do analizy pierwotnej 12 czerwca 2018 r.</i>		
<b>Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (miesiące, 95% CI)</b>		
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza <sup>†</sup>		
Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,65 (0,50-0,85)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,00065	
Ocena zaślepionej niezależnej komisji weryfikacyjnej <sup>‡‡</sup>		
Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,48 (0,32-0,71)	
Wartość p	Nie dotyczy	
<i>Dane z wykorzystaniem daty zakończenia zbierania danych do drugiej analizy etapowej OS 30 września 2019 r.</i>		
<b>Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (miesiące, 95% CI)</b>		
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza <sup>†</sup>		
Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,64 (0,50-0,81)	
Wartość p	Nie dotyczy	
<b>Przeżycie całkowite (OS) (miesiące, 95% CI)</b>		
Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=341)	40,6 (32,2-NE)	31,2 (26,8-NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,77 (0,56-1,06)	
Wartość p <sup>‡</sup>	0,06	
CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; N = liczba pacjentów; NE = niemożliwe do oceny		
<sup>‡</sup> Wartość p uzyskano w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją.		
<sup>‡‡</sup> Na podstawie kryteriów RECIST 1.1		
<sup>*</sup> Według metody audytu 50%		

ORR (wskaźnik odpowiedzi ogółem) i CBR (odpowiedź klinicznie istotna):

Tabela 12. Podsumowanie wyników ORR i CBR (kohorta z mutacją PIK3CA) z datą odcięcia danych odpowiednio 12 czerwca 2018 r. i 23 grudnia 2016 r. [EPAR Piqray]

Punkt końcowy	ALP + FUL N= 169		PLB + FUL N = 172	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
<b>ORR = CR + PR</b>	45 (26,6%)	(20,1; 34,0)	22 (12,8%)	(8,2; 18,7)
<b>CBR = CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD ≥ 24 tygodni</b>	104 (61,5%)	(5,8; 68,9)	78 (45,3%)	(37,8; 53,1)

ALP – alpelisyb; CBR - odpowiedź klinicznie istotna; CR – regresja całkowita ; FUL – fulwestrant; Non-CR/Non-PD - przetrwanie jednej lub więcej zmian; ORR – częstość występowania obiektywnej odpowiedzi; PLB – placebo; PR – regresja częściowa; SD – stabilizacja choroby

Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) w grupie ALP + FUL wyniósł 26,6% (95% CI: 20,1; 34,0), a w grupie PLC + FUL 12,8% (8,2; 18,7) przy p = 0,006, co w punkcie odcięcia dla tej analizy oznaczało poprawę ORR (ponad dwukrotnie) w grupie ALP+FUL w porównaniu z grupą kontrolną.

## PODSUMOWANIE:

### Kohorta z mutacją PIK3CA:

#### **Wpływ na przeżycie:**

Finalne wyniki w zakresie OS:

Mediana czasu obserwacji dla OS, wyniosła 30,8 miesiąca (zakres 0,4-53,4 miesiąca). Analiza OS została oparta na 181 zgonach: 87 zdarzeń w grupie ALP+FUL i 94 w grupie PLC+FUL. Mediana OS wyniosła 39,3 miesiąca (95% CI, 34,1; 44,9) w grupie ALP+FUL w porównaniu z 31,4 miesiąca (95% CI, 26,8; 41,3) w grupie PLC+ FUL (HR = 0,86; 95% CI, 0,64-1,15; jednostronne P = 0,15), co w punkcie odcięcia dla tej analizy nie było istotne statystycznie i nie pozwoliło na zgromadzenie dowodów wskazujących na różnicę w medianach OS grupy badanej i kontrolnej.

#### **Wpływ na jakość życia:**

Nie zaobserwowano różnic między ramionami leczenia w czasie do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (HR=1,03; 95% CI: 0,72; 1,48).

Nie zaobserwowano różnic między ramionami leczenia w czasie do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności ECOG (HR = 1,00; 95% CI: 0,65; 1,53).

#### **Przeżycie wolne od progresji choroby:**

Druga analiza etapowa – 30 wrzesień 2019 r.:

Mediana czasu obserwacji dla PFS (od daty randomizacji do daty zaprzestania zbierania danych) wyniosła 35,6 miesiąca, co stanowi około 15,6 miesiąca dodatkowej obserwacji od daty odcięcia dla pierwotnej analizy skuteczności (12 czerwiec 2018 r.). Mediana PFS oparta na ocenie radiologicznej przeprowadzonej przez badacza w grupie ALP+FUL wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,5; 14,5), a w grupie PLC+FUL 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4). Zaobserwowano szacunkowe 36% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR = 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81) na korzyść ramienia ALP+FUL w porównaniu z ramieniem PLC+FUL.

#### **Odpowiedź na leczenie:**

Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) w grupie ALP + FUL wyniósł 26,6% (95% CI: 20,1; 34,0), a w grupie PLC + FUL 12,8% (8,2; 18,7) przy p= 0,006, co w punkcie odcięcia dla tej analizy oznaczało poprawę ORR (ponad dwukrotnie) w grupie ALP+FUL w porównaniu z grupą kontrolną.

## **7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania**

### **Zdarzenia niepożądane (AE):**

Dane z najdalszej daty odcięcia (30 wrzesień 2019):

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3-4 zgłaszało 66,9% pacjentów w grupie ALP+ FUL w porównaniu z 11,8% pacjentów w grupie PLCB + FUL.

Należy podkreślić, że zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia niezależnie od przyczyny znacznie częściej występowały w ramieniu ALP+FUL - 26,1% w porównaniu do ramienia PLC+FUL - 5,6%, w tym dyskontynuacja związana z leczeniem występowała odpowiednio u 22,9% pacjentów w ramieniu badanym i u 3,8% pacjentów w ramieniu kontrolnym. W przypadku konieczności przerwania leczenia/dostosowania dawki sytuacja przedstawia się podobnie: znaczna przewaga zdarzeń niepożądanych w grupie ALP+FUL - 79,2% vs 23% w grupie PLB + FUL.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia zgłaszanymi z częstością >25% w połączonej populacji pacjentów z mutacją i bez mutacji) w grupie ALP + FUL w porównaniu do PLC+ FUL były: hiperglikemia (64,8%) vs 9,4%, biegunka (59,5%) vs 16,4%, nudności (46,8%) vs 22,6%, wysypka (36,3%) vs 7%, zmniejszony apetyt (35,9 %) vs 10,5%, wymioty (28,5%) vs 10,1%, zmniejszenie masy ciała (27,8%) vs 2,4%.

### **Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE):**

Dane z najdalszej daty odcięcia (30 wrzesień 2019):

Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występowały dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej ALP+FUL (36,6%) w porównaniu z grupą PLC+FUL (18,8%). Wśród ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia alpelisybem najczęściej występowała hiperglikemia (9,9% - SAE dowolnego stopnia, 8,8% - stopnia 3/4), a na kolejnych miejscach znajdowały się m.in.: wymioty, martwica kości, szczęki, ból burza o znacznym spadku



---

występowania – poniżej 3%. SAE 3. i 4. stopnia związane z leczeniem występowały również zdecydowanie częściej w grupie ALP+FUL (18,7% vs 1,4%),

W badaniu całkowita liczba zgonów (tj. łącznie z tymi, które wystąpiły po ponad 30 dniach od podania ostatniej dawki badanego leku) wyniosła 128 (45,1%) w grupie ALP+FUL i 142 (49,5%) w grupie PLC+FUL. Większość tych zgonów była spowodowana problemem zdrowotnym będącym wskazaniem do udziału w badaniu - 119 (41,9%) w grupie ALP+FUL i 128 (44,6%) w grupie PLC+FUL.

#### **Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):**

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu wymieniono i opisano poniżej (dane z najdalszej daty odcięcia - 30 wrzesień 2019):

##### Hiperglikemia

Wystąpienie hiperglikemii (FPG >160 mg/dl) zgłoszono u 190 (66,9%) pacjentów w ramieniu ALP+FUL; hiperglikemia stopnia 2. (FPG 160-250 mg/dl), 3. (FPG >250-500 mg/dl) i 4. (FPG >500 mg/dl) wystąpiła odpowiednio u 16,2%, 33,8% i 4,6% pacjentów. W ramieniu PLC + FUL hiperglikemię zgłoszono u 29 (10,1%) pacjentów; hiperglikemia stopnia 2., 3. i 4. wystąpiła odpowiednio u 2,1%, 0,7% i 0,3% pacjentów. 20 pacjentów (7%) z ramienia ALP+FUL musiało przerwać udział w badaniu z powodu hiperglikemii.

Grupa ALP + FUL: Na podstawie wyjściowego stężenia glukozy w osoczu na czczo i wyjściowej wartości HbA1c uznano, że 56% pacjentów ma stan przedcukrzycowy (FPG >100-126 mg/dl [od 5,6 do 6,9 mmol/l] lub HbA1c 5,7-6,4%) a 4,2% pacjentów choruje na cukrzycę (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] lub HbA1c ≥6,5%). U 74,8% pacjentów, u których w punkcie wyjścia stwierdzono stan przedcukrzycowy, wystąpiła hiperglikemia (dowolnego stopnia) w trakcie leczenia ALP+FUL. W przypadku wszystkich pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥2. (FPG ≥160 mg/dl) mediana czasu, jaki upłynął do momentu jej wystąpienia po raz pierwszy, wyniosła 15 dni (przedział: od 5 dni do 900 dni) (na podstawie wyników badań laboratoryjnych). Mediana czasu utrzymywania się hiperglikemii stopnia ≥2. wynosiła 10 dni (95% CI: od 8 do 13 dni). U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥2. mediana czasu do wystąpienia poprawy (o przynajmniej jeden stopień względem pierwszego zdarzenia) wyniosła 8 dni (95% CI: 8 do 10 dni). U wszystkich pacjentów, którzy kontynuowali leczenie fulwestrantem, pomimo stwierdzonej hiperglikemii, po zakończeniu przyjmowania produktu Piqray wartości FPG powróciły do stanu wyjściowego (prawidłowego). Hiperglikemię leczono podając leki przeciwcukrzycowe. Ilość pacjentów leczonych lekami przeciwcukrzycowymi na początku badania wynosiła 17 (6,0%). Pacjenci, którzy nie byli leczeni lekami przeciwcukrzycowymi na początku badania i rozpoczęli leczenie przeciwcukrzycowe w trakcie badania stanowili odsetek 53,9% (153 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami przeciwcukrzycowymi (ani na początku badania, ani w trakcie badania) sięgał 40,1% (114 pacjentów).

##### Wysypka

Incydenty wysypki (w tym wysypki grudkowo-plamistej, plamkowej, uogólnionej, grudkowej i, swędzącej, zapalenia skóry i trądzikopodobnego zapalenia skóry) zgłoszono u 153 (53,9%) pacjentów w ramieniu ALP+FUL i u 27 (9,4%) pacjentów w ramieniu PLC+FUL. Wysypka miała przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2.) i występowała odpowiedź na leczenie, a w niektórych przypadkach wysypce towarzyszył świąd i suchość skóry. Wysypka stopnia 2. i 3. w ramieniu ALP + FUL wystąpiła odpowiednio u 13,7% i 20,1% pacjentów, a mediana czasu, jaki upłynął do wystąpienia wysypki po raz pierwszy wyniosła 12 dni (przedział: od 2 dni do 220 dni). W ramieniu PLC+FUL wysypka stopnia 2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 1% i 0,3% pacjentów.

Grupa ALP+FUL: Wśród pacjentów, którzy otrzymali profilaktyczne leczenie przeciwwysypkowe, w tym leki przeciwhistaminowe wysypkę zgłaszano rzadziej niż w całej populacji; 26,1% w porównaniu z 53,9% w przypadku wysypki wszystkich stopni nasilenia, 11,4% w porównaniu z 20,1% dla stopnia 3. oraz 3,4% w porównaniu z 4,2% dla wysypki prowadzącej do definitywnego zakończenia stosowania produktu leczniczego Piqray. W związku z tym, można profilaktycznie zacząć podawać leki przeciwhistaminowe w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Piqray. Należy jednak podkreślić, że leki przeciwhistaminowe były stosowane wedle uznania badacza ze względu na brak rozstrzygających dowodów na temat ich wpływu na badany lek.

##### Działanie gastrotoksyczne (nudności, biegunka, wymioty)

Toksyczność przewodu pokarmowego dotyczyła 219 (77,1%) pacjentów w ramieniu ALP+FUL; gastrotoksyczność stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 27,5% i 9,5% pacjentów. W ramieniu PLC+FUL toksyczność przewodu pokarmowego wystąpiła u 101 (35,2%) pacjentów; gastrotoksyczność stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 10,8% i 1,4% pacjentów. 14 pacjentów (4,9%) z ramienia ALP+FUL musiało przerwać udział w badaniu z powodu gastrotoksyczności.

Grupa ALP+FUL: Biegunkę, nudności i wymioty zgłoszono odpowiednio u 59,5%, 46,8% i 28,5% pacjentów. Biegunkę stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 19,7% i 7,0% pacjentów, a mediana czasu, jaka upłynęła

do momentu wystąpienia biegunki stopnia  $\geq 2$  wyniosła 50 dni (przedział: od 1 dnia do 954 dni). W trakcie leczenia produktem Piqray zgłaszano występowanie ciężkiej biegunki i jej następstw klinicznych, takich jak odwodnienie oraz ostre uszkodzenie nerek, które ustąpiły po odpowiedniej interwencji. U odpowiednio 28/153 (17,6%) i 109/169 (64,5%) pacjentów zastosowano leki przeciwwymiotne (np. ondansetron) i przeciwbiegunkowe (np. loperamid) w celu opanowania objawów. Zmniejszenie dawki preparatu Piqray było konieczne u 5,6% pacjentów, a 2,8% pacjentów przerwało stosowanie leku Piqray z powodu biegunki.

#### Martwica kości szczęki

Wystąpienie martwicy kości szczęki zgłoszono u 16 (5,6%) pacjentów w grupie leczenia produktem Piqray stosowanym łącznie z fulwestranem; martwica kości szczęki stopnia 2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 3,5% i 1,8% pacjentów. W ramieniu kontrolnym fulwestrantu z placebo martwicę kości szczęki zgłoszono u 5 (1,7%) pacjentów; martwica kości szczęki stopnia 2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 0,7% i 1% pacjentów. 4 pacjentów (1,4%) z ramienia ALP+FUL i 1 pacjent (0,3%) z ramienia PLC+FUL musiało chwilowo przerwać udział w badaniu z powodu martwicy kości szczęki.

Grupa ALP + FUL: Piętnastu pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki, stosowało jednocześnie bisfosfoniary (np. kwas zoledronowy). Z tego względu, nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka rozwoju martwicy kości szczęki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Piqray i bisfosfoniary.

#### Martwica kości szczęki

Wystąpienie martwicy kości szczęki zgłoszono u 16 (5,6%) pacjentów w grupie leczenia produktem Piqray stosowanym łącznie z fulwestranem; martwica kości szczęki stopnia 2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 3,5% i 1,8% pacjentów. W ramieniu kontrolnym fulwestrantu z placebo martwicę kości szczęki zgłoszono u 5 (1,7%) pacjentów; martwica kości szczęki stopnia 2. i 3. wystąpiła odpowiednio u 0,7% i 1% pacjentów. 1 pacjent (4,9%) z ramienia ALP + FUL musiało przerwać udział w badaniu z powodu martwicy kości szczęki.

Grupa ALP + FUL: Piętnastu pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki, stosowało jednocześnie bisfosfoniary (np. kwas zoledronowy). Z tego względu, nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka rozwoju martwicy kości szczęki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Piqray i bisfosfoniary.

#### **Działania niepożądane leku (ADR):**

Informacje na podstawie ChPL Piqray:

Działania niepożądane odnotowane w badaniu klinicznym fazy III i po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością  $>20\%$  w połączonej populacji pacjentów z mutacją i bez mutacji) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (79,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny (67,6%), biegunka (59,5%), wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (53,2%), wysypka (51,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (55,3%), nudności (46,8%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (44,0%), niedokrwistość (44,0%), zmęczenie (43,3%), wzrost aktywności lipazy (42,6%), zmniejszenie łaknienia (35,9%), zapalenie jamy ustnej (30,3%), wymioty (28,5%), zmniejszenie masy ciała (27,8%), hipokalcemia (27,8%), obniżenie stężenia glukozy w osoczu (26,8%), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) (22,2%) oraz łysienie (20,4%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 (zgłaszanymi z częstością  $\geq 2\%$ ) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (39,1%), wysypka (19,4%), wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (12,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (9,2%), biegunka (7,0%), wzrost aktywności lipazy (7,0%), hipokaliemia (6,3%), zmęczenie (5,6%), zmniejszenie masy ciała (5,3%), niedokrwistość (4,9%), nadciśnienie tętnicze (4,6%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (4,2%), nudności (2,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,8%), zapalenie jamy ustnej (2,5%), hipokalcemia (2,1%) oraz zapalenie błon śluzowych (2,1%).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

**Tabela 13. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów, którzy otrzymali produkt Piqray**

Grupa działań niepożądanych	Działania występujące bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia dróg moczowych, posocznica moczopochodna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	podwyższenie stężenia glukozy w osoczu, zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipokalcemia, obniżenie stężenia magnezu
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zaburzenie smaku, utrata smaku, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych

Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe i owrzodzenie amy ustnej, wymioty, ból brzucha, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, łysienie, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, nadmierne rogowacenie skóry, skóra pergaminowata
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, osłabienie psychofizyczne (astenia), zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, gorączka, suchość błon śluzowych, suchość w jamie ustnej, suchość sromu i pochwy
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), zmniejszenie stężenia albuminy

#### WNIOSKI:

Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia były sześciokrotnie częstsze w ramieniu ALP + FUL w porównaniu do PLC+FUL (66,9% vs 11,8%). SAE 3. i 4. stopnia związane z leczeniem występowały również zdecydowanie częściej w grupie ALP+FUL (18,7% vs 1,4%), co wiązało się ze znacznie częstszym przerwaniem leczenia (26,1% vs 5,6%) i modyfikacją dawki (79,2% w porównaniu do 23%) w grupie badanej.

AE dowolnego stopnia zgłaszane w ponad 25% pacjentów w ramieniu ALP+FUL były, w kolejności wielkości różnicy między ramionami (ALP+FUL vs PLC+FUL): zmniejszenie masy ciała (27,8% vs. 2,4%), hiperglikemia (64,8% vs 9,4%), wysypka (36,3% vs 7%), biegunka (59,5% vs 16,4%), zmniejszenie apetytu (35,9% vs 10,5%), wymioty (28,5% vs 10,1%), nudności (46,8% vs 22,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występowały dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej ALP+FUL (36,6%) w porównaniu z grupą PLC+FUL (18,8%). Wśród ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia alpelisybem najczęściej występowała hiperglikemia (9,9% - SAE dowolnego stopnia, 8,8% - stopnia 3/4), a na kolejnych miejscach znajdowały się m.in.: wymioty, martwica kości szczęki, ból burza o znacznym spadku występowania – poniżej 3%.

Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu należały toksyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego, hiperglikemia, wysypka, martwica kości szczęki. Hiperglikemia jest głównym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa, które należy wziąć pod uwagę. U pacjentów leczonych produktem Piqray zgłaszano przypadki ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej. W badaniu progi FPG i HbA1c nie tylko nie zostały włączone do kryteriów włączenia, ale zostały dwukrotnie zmodyfikowane w ramach kolejnych poprawek do protokołu. EMA podkreśla, że nie przeprowadzono osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, co stanowi wyraźną grupę zainteresowania, biorąc pod uwagę wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie ALP+FUL. Ponieważ pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II zostali wykluczeni z badania, w ChPL zawarto zapis, że bezpieczeństwo stosowania ALP+FUL u tych pacjentów nie zostało ustalone. Uwzględniono pacjentów z cukrzycą typu 2 w wywiadzie. ChPL wskazuje, że pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensywnego leczenia cukrzycy i powinni być ściśle monitorowani. Zgodnie z wymaganiami EMA podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w szczególności materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia przepisujących lek Piqray zawierające instrukcje postępowania w przypadku ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej, która może wystąpić podczas stosowania alpelisybu.

Działania niepożądane odnotowane w badaniu klinicznym fazy III i po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 (zgłaszanymi z częstością  $\geq 2\%$ ) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (39,1%), wysypka (19,4%), wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (12,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (9,2%), biegunka (7,0%), wzrost aktywności lipazy (7,0%), hipokaliemia (6,3%), zmęczenie (5,6%), zmniejszenie masy ciała (5,3%), niedokrwistość (4,9%), nadciśnienie tętnicze (4,6%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (4,2%), nudności (2,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,8%), zapalenie jamy ustnej (2,5%), hipokalcemia (2,1%) oraz zapalenie błon śluzowych (2,1%).

### 7.3 Podsumowanie siły interwencji

**Wpływ na przeżycie:** Mediana czasu obserwacji dla OS, wyniosła 30,8 miesiąca (zakres 0,4-53,4 miesiąca). Analiza OS została oparta na 181 zgonach: 87 zdarzeń w grupie ALP+FUL i 94 w grupie PLC+FUL. Mediana OS wyniosła 39,3 miesiąca (95% CI, 34,1; 44,9) w grupie ALP+FUL w porównaniu z 31,4 miesiąca (95% CI, 26,8; 41,3) w grupie PLC+ FUL (HR = 0,86; 95% CI, 0,64-1,15; jednostronne P = 0,15), co w punkcie odcięcia dla tej analizy nie było istotne statystycznie i nie pozwoliło na zgromadzenie dowodów wskazujących na różnicę w medianach OS grupy badanej i kontrolnej.

W badaniu całkowita liczba zgonów (tj. łącznie z tymi, które wystąpiły po ponad 30 dniach od podania ostatniej dawki badanego leku) wyniosła 128 (45,1%) w grupie ALP+FUL i 142 (49,5%) w grupie PLC+FUL.

---

Większość tych zgonów była spowodowana problemem zdrowotnym będącym wskazaniem do udziału w badaniu - 119 (41,9%) w grupie ALP+FUL i 128 (44,6%) w grupie PLC+FUL

**Wpływ na jakość życia:** Nie zaobserwowano różnic między ramionami leczenia w czasie pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (HR = 1,03; 95% CI: 0,72; 1,48). Nie zaobserwowano różnic między ramionami leczenia w czasie do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności ECOG (HR = 1,00; 95% CI: 0,65; 1,53).

**Wyleczenie:** Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia

**Inne:** Mediana czasu obserwacji dla PFS (od daty randomizacji do daty zaprzestania zbierania danych) wyniosła 35,6 miesiąca, co stanowi około 15,6 miesiąca dodatkowej obserwacji od daty odcięcia dla pierwotnej analizy skuteczności (12 czerwiec 2018 r.). Mediana PFS oparta na ocenie radiologicznej przeprowadzonej przez badacza w grupie ALP+FUL wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,5; 14,5), a w grupie PLC+FUL 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4). Zaobserwowano szacunkowe 36% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR = 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81) na korzyść ramienia ALP+FUL w porównaniu z ramieniem PLC+FUL.

Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) w grupie ALP + FUL wyniósł 26,6% (95% CI: 20,1; 34,0), a w grupie PLC + FUL 12,8% (8,2; 18,7) przy p= 0,006, co w punkcie odcięcia dla tej analizy oznaczało poprawę ORR (ponad dwukrotnie) w grupie ALP+FUL w porównaniu z grupą kontrolną.

**Bezpieczeństwo:** Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia były sześciokrotnie częstsze w ramieniu ALP + FUL w porównaniu do PLC+FUL (66,9% vs 11,8%). SAE 3. i 4. stopnia związane z leczeniem występowały również znacznie częściej w grupie ALP+FUL (18,7% vs 1,4%), co wiązało się ze znacznie częstszym przerwaniem leczenia (26,1% vs 5,6%) i modyfikacją dawki (79,2% w porównaniu do 23%) w grupie badanej.

AE dowolnego stopnia zgłaszane w ponad 25% pacjentów w ramieniu ALP+FUL były, w kolejności wielkości różnicy między ramionami (ALP+FUL vs PLC+FUL): zmniejszenie masy ciała (27,8% vs. 2,4%), hiperglikemia (64,8% vs 9,4%), wysypka (36,3% vs 7%), biegunka (59,5% vs 16,4%), zmniejszenie apetytu (35,9% vs 10,5%), wymioty (28,5% vs 10,1%), nudności (46,8% vs 22,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występowały dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej ALP+FUL (36,6%) w porównaniu z grupą PLC+FUL (18,8%). Wśród ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia alpelisybem najczęściej występowała hiperglikemia (9,9% - SAE dowolnego stopnia, 8,8% - stopnia 3/4), a na kolejnych miejscach znajdowały się m.in.: wymioty, martwica kości szczęki, ból burza o znacznym spadku występowania – poniżej 3%.

Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu należały toksyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego, hiperglikemia, wysypka, martwica kości szczęki. Hiperglikemia jest głównym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa, które należy wziąć pod uwagę ze względu na wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie ALP+FUL. Ponieważ pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II zostali wykluczeni z badania, w ChPL zawarto zapis, że bezpieczeństwo stosowania ALP+FUL u tych pacjentów nie zostało ustalone. Uwzględniono pacjentów z cukrzycą typu 2 w wywiadzie. ChPL wskazuje, że pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensywnego leczenia cukrzycy i powinni być ściśle monitorowani. Zgodnie z wymaganiami EMA podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w szczególności materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia przepisujących lek Piqray zawierające instrukcje postępowania w przypadku ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej, która może wystąpić podczas stosowania alpelisybu.

Działania niepożądane odnotowane w badaniu klinicznym fazy III i po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 (zgłaszanymi z częstością  $\geq 2\%$ ) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (39,1%), wysypka (19,4%), wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (12,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (9,2%), biegunka (7,0%), wzrost aktywności lipazy (7,0%), hipokaliemia (6,3%), zmęczenie (5,6%), zmniejszenie masy ciała (5,3%), niedokrwistość (4,9%), nadciśnienie tętnicze (4,6%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (4,2%), nudności (2,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,8%), zapalenie jamy ustnej (2,5%), hipokalcemia (2,1%) oraz zapalenie błon śluzowych (2,1%).

---

## 8 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 8.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Brak danych.

### 8.2 Dane wejściowe do modelu

Ze względu na brak przekonujących dowodów na odnoszenie korzyści kliniczne osób leczonych zidentyfikowane w niniejszej analizie odstąpiono od analizy farmakoekonomicznej.  
(analogiczny wniosek do G-BA 2021 (Niemcy) (patrz poniżej).

### 8.3 Model farmakoekonomiczny

Nie modelowano.

## 9 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 9.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia: Zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania skuteczności alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej, podmiot odpowiedzialny przedstawi raport, w tym śródkresową i końcową analizę całkowitego przeżycia do dnia 31 sierpnia 2022 r.
- Istnieje ryzyko braku zachowania zaślepienia biorąc pod uwagę wpływ inhibitorów PI3K na poziom glukozy w surowicy i na skórę.
- Mała liczba mężczyzn: Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Mała liczba pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali fulwestrant w grupie badanej (1 pacjent): Ograniczone dane na temat tego, czy wcześniejsza ekspozycja na fulwestrant nie osłabiłaby aktywności przeciwnowotworowej skojarzenia alpelisybu z fulwestrantem - skuteczność nie została ustalona w tej populacji.
- Wśród ograniczeń EMA wskazuje na brak osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, co stanowi wyraźną grupę zainteresowania, biorąc pod uwagę wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie alpelisybu i fulwestrantu. Ponadto do badania klinicznego nie włączano pacjentów z cukrzycą typu 1 lub z niewyrównaną cukrzycą typu 2 - bezpieczeństwo nie zostało ustalone u tych pacjentów.

### 9.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badania nie były prowadzone w ośrodkach w Polsce.
- Biała rasa pacjentów biorących udział w badaniu: grupa badana – 117 pacjentów (69.2%), grupa kontrolna - 109 pacjentów (63.4%), razem - 226 pacjentów (66.3%).

### 9.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie modelowano.

### 9.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie modelowano.

### 9.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie modelowano.

## 9.6 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia aktualnych opracowań HTA dotyczących leczenia kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, przeprowadzono 12.01.2021 r., wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „piqray”, „alpelisib”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwiq.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz HTA dotyczących stosowania ocenianej technologii medycznej.

Dokonano również wyszukiwania analiz HTA poprzez Medline (via PubMed). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 publikacji zawierających słowa kluczowe zgodnie z przyjętą strategią wyszukiwania. Wśród nich nie odnaleziono analiz HTA dla ocenianej technologii medycznej.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Search number	Query	Results
3	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (piqray)	8
2	piqray	193
1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 398 055

WNIOSKI:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji nie odnaleziono analiz ekonomicznych dot. zastosowania preparatu Piqray.

## 9.7 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leczenia kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA, przeprowadzono w dniach 12.01.2021 r., 26.01.2021 r. i 19.02.2021r. wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „piqray”, „alpelisib”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwiq.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną (negatywną) wydaną 22.01.2021r. przez francuską agencję HAS. Dodatkowo, na stronie brytyjskiej agencji (NICE) zamieszczono informację na temat braku wydania decyzji, ze względu na przedstawienie przez wnioskodawcę niewystarczających dowodów na temat skuteczności klinicznej i kosztowej w obecnej ścieżce leczenia w Wielkiej Brytanii. G-BA wskazało analogicznie jak IQWiG brak dodatkowych korzyści lub mniejsze korzyści w stosunku do uwzględnionych komparatorów w przypadku stosowania leku Piqray (alpelisyb). Na stronie irlandzkiej agencji HTA (NCPE) proces oceny zasadności refundacji ze środków publicznych leku Piqray jest w toku. Szczegóły zebranych informacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Piqray**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2021 (Francja)</b>	W skojarzeniu z fulwestrantem po terapii hormonalnej podawanej w monoterapii u mężczyzn i kobiet p menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2- z mutacją PIK3CA.	<p><u>Negatywna</u></p> <p>Agencja HAS negatywnie opiniuje refundację produktu Piqray w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2-, z mutacją PIK3CA oraz progresją po terapii hormonalnej w monoterapii.</p> <p>Uzasadnienie: W przypadku braku wcześniej dostępnego specyficznego leczenia pacjentów z mutacją PIK3CA, pacjenci ci są leczeni niezależnie od statusu ich mutacji. [...]. Obecnie aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają większości pacjentów dodanie inhibitora CDK4/6 [Ibrance (pa bocyklib), Kiasqali (rybocyklib) lub Verzenios (abemacyklib)] do inh bitora aromatazy. Stawiają one połączenie terapii hormonalnej + inhibitorów CDK4/6 jako aktualny standard leczenia zaawansowanego raka piersi RH + / HER2-. Kiasqali w skojarzeniu z fulwestrantem jest również opcją leczenia u kobiet, u których jako pierwszy rozpoznano zaawansowany lub późny nawrót hormonoterapii uzupełniającej.</p> <p>W stadium zaawansowania w II linii oraz w przypadku progresji po I linii hormonoterapii (HT) podawanej w monoterapii zaleca się skojarzenie HT z inhibitorem CDK4/6. Przewaga inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z HT, w szczególności z fulwestrantem wykazano w zakresie przeżycia wolnego od progresji, przy czym wykazano wzrost toksyczności. Zwiększenie przeżycia całkowitego wykazano również w przypadku Kiasqali i Verzenios.<sup>7</sup></p> <p><i>En l'absence de traitement jusque-là disponible dans la prise en charge spécifique des patients porteurs de la mutation PIK3CA, ces patients sont traités indépendamment de leur statut mutationnel. Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) étaient recommandés en 1ère ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Aujourd'hui, les recommandations actuelles de pratique clinique préconisent pour une majorité des patientes l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase. Elles placent l'association hormonothérapie + inhibiteurs de CDK4/6 comme le standard actuel de traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est aussi une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.</i></p> <p><i>Cancer du sein Secteurs: Ville et Hôpital</i></p> <p><i>HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 2/2 Synthèse d'Avis</i></p> <p><i>En 2ème ligne du stade avancé et dans le cas d'une progression après une 1ère ligne d'hormonothérapie administrée en monothérapie, l'association d'une hormonothérapie à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée. La supériorité des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cadre de leur association à une hormonothérapie de 2ème ligne notamment par fulvestrant en comparaison à cette dernière a été démontrée en termes de survie sans progression avec toutefois un surcroît de toxicité. Un gain en survie globale a aussi été démontré pour KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib).</i></p>
<b>NICE 2020 (Wielka Brytania)</b>	Leczenie zaawansowanego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym, PIK3CA-dodatnim	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego alpelisybu (Piqray) z fulwestrantem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, HER2-ujemnym, PIK3CA-dodatnim, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich dowodów. Ocena zostanie

<sup>7</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871\\_PIQRAY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18871.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871_PIQRAY_PIC_INS_AvisDef_CT18871.pdf) [dostęp: 26.01.2021]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		wznowiona, jeśli firma zdecyduje się przesłać zgłoszenie (informacja na stronie internetowej datowana na 07.10.2020 r <sup>8</sup> ).
<b>G-BA 2020</b> <b>IQWiG 2020</b> <b>(Niemcy)</b>	rak piersi z mutacją PIK3CA, pacjentki wcześniej leczone, skojarzenie alpelisybu z fulwestranem	<p>Rozpoczęcie postępowania: 01.09.2020 r.            Publikacja oceny korzyści i rozpoczęcie procedury pisemnych uwag: 01.12.2020 r.            Termin złożenia pisemnego oświadczenia: 22.12.2020 r.            Uchwała: połowa lutego 2021 r.<sup>9</sup></p> <p>Raport IQWiG dotyczący oceny dodatkowej korzyści ze stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu z inną terapią istniejącą u kobiet i mężczyzn po menopauzie z receptorem HR+ HER2-, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rakiem piersi z mutacją PIK3CA, jeśli choroba postępuje po leczeniu hormonalnym w monoterapii:</p> <p><u>Wskazanie:</u> kobiety po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami z mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu hormonalnym w monoterapii, w sytuacji leczenia (neo-)adjuwantowego/w sytuacji wystąpienia przerzutów lub stadium miejscowo zaawansowanego.</p> <p><u>Główny komparator:</u> rybocyklid w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy lub rybocyklid w połączeniu z fulwestranem lub anastrozolem lub letrozol lub fulwestrant lub tamoksyfen, jeśli to konieczne, jeśli inhibitory aromatazy nie są odpowiednie LUB</p> <p>abemacyklid w skojarzeniu z fulwestranem, rybocyklid w skojarzeniu z fulwestranem lub tamoksyfen lub anastrozol lub fulwestrant w monoterapii: tylko dla pacjentów z nawrotem lub progresją leczenia antyestrogenami lub letrozol: tylko dla pacjentów z nawrotem lub progresją po leczeniu antyestrogenami lub eksemestanem: tylko dla pacjentów z progresją po leczeniu antyestrogenami lub ewerolimus w połączeniu z eksemestanem: tylko dla pacjentów bez objawowych przerzutów trzewnych po przejściu do niesteroidowego inhibitora aromatazy.</p> <p><u>Decyzja:</u> korzyść mniejsza niż w przypadku komparatora.</p> <p><u>Wskazanie:</u> Mężczyźni z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami z mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja choroby po terapii hormonalnej w monoterapii, w sytuacji leczenia (neo-) adjuwantowego/ w sytuacji wystąpienia przerzutów lub stadium miejscowo zaawansowanego.</p> <p><u>Główny komparator:</u> Terapia zgodnie z zaleceniami lekarza.</p> <p><u>Decyzja:</u> Żadnych dodatkowych korzyści.<sup>10</sup></p> <p>W uchwale G-BA z 18.02.2021 r. wskazano analogiczne wnioski dotyczące oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Piqray (alpelisyb). Dodatkowo, w przypadku populacji kobiet z przerzutami do płuc i/lub wątroby wskazano, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p>
<b>NCPE 2020</b> <b>(Irlandia)</b>	w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2-, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem piersi z mutacją PIK3CA po progresji choroby po leczeniu hormonalnym w monoterapii	<p>Zalecono przeprowadzenie pełnej analizy HTA w celu oceny klinicznej skuteczności i opłacalności alpelisybu (Piqray) w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p> <p>Zlecenie pełnej analizy farmakoekonomicznej: 30.09.2020 r.</p> <p>Aktualny stan: zaplanowano konsultacje przed złożeniem wniosku.<sup>11</sup></p>

CDK4/6 – inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (z ang. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors); G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de santé; HER2-ujemny/(-) – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2); HR-dodatni/(+) – ekspresja receptora hormonalnego (ang. Hormone Receptor); HT – hormonoterapia; HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment); IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PIK3CA – kinaza 3 4,5 dwufosforanu fosfatydyloinozytola, podjednostka katalityczna alfa (z ang. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)

<sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta652> [dostęp: 12.01.2021 r.]

<sup>9</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/#beschluesse> [dostęp: 18.02.2021 r.]

<sup>10</sup> [https://www.iqwig.de/download/a20-81\\_alpelisib\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf?rev=144033](https://www.iqwig.de/download/a20-81_alpelisib_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=144033) [dostęp: 26.01.2021 r.]

<sup>11</sup> <http://www.ncpe.ie/drugs/alpelisib-piqray-hta-id-20035/> [dostęp: 26.01.2021 r.]



# 10 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.

Tabela 16. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Leczenie zaawansowanego raka piersi (ang. <i>advanced breast cancer, ABC</i> ) preparatem Piqray														
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności												
<p><u>Wskazania do stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli w wieku <math>\geq 18</math> lat, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu</li> <li>w przypadku kobiet, pacjentki muszą być po potwierdzonej menopauzie zdefiniowanej jako: uprzednie obustronne wycięcie jajników; wiek <math>\geq 60</math> lat; u kobiet w wieku <math>&lt;60</math> lat brak miesiączki przez 12 lub więcej miesięcy bez chemioterapii, tamoksyfenu, toremifenu lub supresji jajników i przy normalnym zakresie stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu w okresie pomenopauzalnym</li> <li>zidentyfikowana mutacja PIK3CA na podstawie badań tkankowych</li> <li>pacjent może mieć: nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie (neo) adiuwantowej terapii hormonalnej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia (neo) adiuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia choroby przerzutowej; nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po ponad 12 miesiącach od zakończenia (neo) adiuwantowej terapii hormonalnej, a następnie postęp choroby zgodnie z udokumentowanymi dowodami progresji w trakcie lub po tylko jednej linii leczenia hormonalnego choroby przerzutowej; nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi, a następnie nawrót z udokumentowanymi objawami progresji podczas lub po jednej linii leczenia hormonalnego</li> <li>nawrót lub progresja choroby w trakcie lub po terapii AI (tj. letrozol, anastrozol, eksemestan)</li> <li>potwierdzone histologicznie i/lub cytologicznie rozpoznanie raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych i ma HER2-ujemnego raka piersi</li> <li>obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub, jeśli nie występowała żadna mierzalna zmiana, to musi być</li> </ul>	<p><u>Dawkowanie dzienne:</u></p> <p>Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Maksymalna zalecana dawka dobowego produktu Piqray wynosi 300 mg.</p> <p>W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory podawania produktu. Jeśli upływie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Piqray należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.</p> <p>Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą przepisywania fulwestrantu.</p> <p>Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.</p> <p><u>Druga podania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Piqray przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletek połamanych, popękanych ani uszkodzonych w inny sposób</p> <p><u>Modyfikacje dawkowania przewidziane w ChPL:</u></p> <p>W przypadku ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych produktu (ang. adverse drug reaction, ADR) może być wymagane przerwanie dawkowania na pewien czas, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, wytyczne dotyczące zmniejszania dawki w przypadku wystąpienia ADR podano w poniższej tabeli. Zaleca się maksymalnie dwukrotne zmniejszenie dawki, po czym należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. Dawkę należy zmniejszać na podstawie najcięższych, poprzedzających interwencję, objawów toksyczności.</p> <p>Tabela 17. Zalecane wytyczne dotyczące zmniejszania dawki produktu Piqray w przypadku wystąpienia ADR*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka produktu Piqray</th> <th>Dawka produktu Piqray</th> <th>Liczba i moc tabletek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka początkowa</td> <td>300 mg/ dobę w sposób nieprzerwany</td> <td>2 tabl. po 150 mg</td> </tr> <tr> <td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td> <td>250 mg/dobę w sposób nieprzerwany</td> <td>1 tabl. po 150 mg i 1 tabl. po 50 mg</td> </tr> <tr> <td>Drugie zmniejszenie dawki</td> <td>200 mg/dobę w sposób nieprzerwany</td> <td>1 tabl. po 200 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*W przypadku zapalenia trzustki dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki</p> <p>Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania dawkowania, zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania produktu Piqray w ramach leczenia określonych ADR. Ustalając plan postępowania oparty na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem produktem Piqray u każdego pacjenta, należy kierować się oceną kliniczną lekarza prowadzącego z uwzględnieniem potwierdzenia parametrów laboratoryjnych, jeśli zajdzie taka konieczność.</p>	Dawka produktu Piqray	Dawka produktu Piqray	Liczba i moc tabletek	Dawka początkowa	300 mg/ dobę w sposób nieprzerwany	2 tabl. po 150 mg	Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg/dobę w sposób nieprzerwany	1 tabl. po 150 mg i 1 tabl. po 50 mg	Drugie zmniejszenie dawki	200 mg/dobę w sposób nieprzerwany	1 tabl. po 200 mg	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przed rozpoczęciem leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie produktu leczniczego Piqray wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii.</li> <li>Pacjenci podlegający większemu ryzyku (pacjenci z cukrzycą, w stanie przedcukrzycowym, z FPG <math>&gt;250</math> mg/dl, BMI <math>\geq 30</math> lub w wieku <math>\geq 75</math> lat) wymagają konsultacji z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego, mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.</li> <li>Leczenie alpelisybem może wpływać na leczenie przeciwcukrzycowe stosowane obecnie przez pacjenta w wyniku interakcji z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi metabolizowanymi przez CYP2C9 i CYP2C8 (w tym m. in. repaglinidem, rozyglitazonem, glipizydem i tolbutamidem).</li> <li>Przed rozpoczęciem leczenia alpelisybem należy oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta.</li> <li>W związku z ryzykiem hiperglikemii należy doradzić pacjentom konieczność</li> </ul> </li> </ul>
Dawka produktu Piqray	Dawka produktu Piqray	Liczba i moc tabletek												
Dawka początkowa	300 mg/ dobę w sposób nieprzerwany	2 tabl. po 150 mg												
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg/dobę w sposób nieprzerwany	1 tabl. po 150 mg i 1 tabl. po 50 mg												
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg/dobę w sposób nieprzerwany	1 tabl. po 200 mg												

<p>obecna co najmniej jedna zmiana kostna o przewadze litycznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowa czynność szpiku kostnego</li> </ul> <p><u>Kryteria uniemożliwiające zastosowanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowa choroba trzewna lub jakiegokolwiek obciążenie chorobowe, które sprawia, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia hormonalnego</li> <li>• wcześniejsze leczenie chemioterapią (z wyjątkiem chemioterapii neoadiuwantowej/adiuwantowej), fulwestrantem, dowolnym inhibitorem PI3K, mTOR lub AKT (dozwolone jest wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK4/6)</li> <li>• zapalny rak piersi w momencie badania przesiewowego</li> <li>• wynik B lub C w skali Child pugh</li> <li>• rozpoznana cukrzyca typu I lub nieleczona cukrzyca typu II</li> <li>• stan sprawności 2 lub wyższy w Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</li> <li>• zajęcie OUN, chyba że minęło co najmniej 4 tygodnie od zakończenia wcześniejszej terapii do rozpoczęcia leczenia w badaniu i guz OUN jest stabilny w czasie badania przesiewowego oraz pacjent nie otrzymuje steroidów i/lub leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w przypadku przerzutów do mózgu</li> <li>• uczestnictwo we wcześniejszym badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy</li> <li>• historia ostrego zapalenia trzustki w ciągu 1 roku od badania przesiewowego lub historia przewlekłego zapalenia trzustki w przeszłości</li> <li>• nawrót choroby z udokumentowanymi dowodami progresji po ponad 12 miesiącach od zakończenia (neo) adiuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia przerzutów</li> <li>• znana nadwrażliwość na alpelisib lub fulwestrant lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• operacja w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub nie wyzdrowiał po poważnych skutkach ubocznych</li> <li>• radioterapia przez ≤ 4 tygodnie lub ograniczona radioterapia w celu złagodzenia ≤ 2 tygodni przed randomizacją i brak osiągnięcia stopnia ≤ 1 według CTCAEv4 (skala nasilenia</li> </ul>	<p><b>Hiperglikemia</b></p> <p>Zmniejszenie dawki powinno opierać się wyłącznie na stężeniu glukozy (w osoczu/krwi) na czczo.</p> <p>&gt;GGN -160 mg/dl lub &gt;GGN -8,9 mmol/l:</p> <p>Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe.</p> <p>&gt;160-250 mg/dl lub &gt;8,9-13,9 mmol/l:</p> <p>Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub dodatkowo zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli w ciągu 21 dni stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych, należy zmniejszyć dawkę produktu Piqray o 1 poziom i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG.</p> <p>&gt;250-500 mg/dl lub &gt;13,9-27,8 mmol/l:</p> <p>Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe i rozważyć stosowanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych (takich jak insulina) przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia. Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicyę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne). Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom. Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.</p> <p>&gt;500 mg/dl lub ≥27,8 mmol/l:</p> <p>Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć podawanie odpowiednich leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe (zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie [np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicyę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne]), wykonać badania kontrolne w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤500 mg/dl lub ≤27,8 mmol/l, postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG &lt;500 mg/dl. Jeśli po 24 godzinach potwierdzone zostanie stężenie glukozy na czczo wynoszące &gt;500 mg/dl lub ≥27,8 mmol/l, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.</p> <p>Stwierdzono, że występująca wyjściowo cukrzyca i stan przedcukrzycowy, wyjściowy BMI ≥30 i wyjściowy wiek pacjenta ≥75 lat są czynnikami ryzyka hiperglikemii u pacjentów leczonych alpelisibem. Te czynniki ryzyka występowały u 74,7% pacjentów z hiperglikemią dowolnego stopnia oraz u 86,2% pacjentów z hiperglikemią stopnia 3. lub 4.</p> <p><b>Wysypka</b></p> <p>Zawsze należy rozważyć konsultację u dermatologa.</p> <p>Stopień 1. (&lt;10% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą):</p> <p>Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo. Rozważyć dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego w celu opanowania objawów.</p> <p>Stopień 2. (10-30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą):</p> <p>Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Rozważyć leczenie kortykosteroidem doustnym w małej dawce.</p> <p>Stopień 3. (np. ciężka wysypka nieodpowiadająca na leczenie zachowawcze) (&gt;30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą):</p> <p>Przerwać podawanie produktu Piqray do czasu złagodzenia nasilenia wysypki do stopnia ≤1. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo/podawanym doustnie i lekiem przeciwhistaminowym. Po złagodzeniu objawów do stopnia ≤1 wznowić podawanie produktu Piqray w tej samej dawce w przypadku, gdy wysypka</p>	<p>wprowadzenia zmian w stylu życia, poinformować ich o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. nadmiernym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub większej niż zwykle ilości oddawanego moczu, zwiększonym łaknieniu przy utracie masy ciała; trudnościach w oddychaniu, bólu głowy, nudnościach i wymiotach) oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego po wystąpieniu tych objawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podczas leczenia       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Należy postępować zgodnie z harmonogramem monitorowania stężenia glukozy na czczo podanym w drukach informacyjnych produktu leczniczego Piqray. Należy pamiętać, że harmonogram ten różni się dla pacjentów z czynnikami ryzyka i bez tych czynników.</li> <li>- W przypadku hiperglikemii należy wprowadzić modyfikację dawkowania związane z hiperglikemią i postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi w tabeli w drukach informacyjnych produktu leczniczego Piqray.</li> <li>- Rozpoczynając leczenie przeciwcukrzycowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia interakcji międzylekowych.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>OCENA SKUTECZNOŚCI</b></p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do</p>
--	--	--

<p>działań niepożądanych) po powiązanych działaniach niepożądanych takiej terapii (z wyjątkiem łysienia) i/lub u pacjentów, u których <math>\geq 25\%</math> szpiku kostnego zostało napromieniowane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>współistniejący nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat od randomizacji, z wyjątkiem odpowiednio leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy po resekcji</li> <li>upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, które mogą znacząco wpływać na wchłanianie badanych leków</li> <li>zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)</li> <li>inny współistniejący ciężki i/lub niekontrolowany stan chorobowy, co może być przeciwwskazaniem do udziału uczestnika w badaniu klinicznym</li> <li>udokumentowane zapalenie płuc</li> <li>klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenia sercowe, w tym choroba serca w wywiadzie</li> <li>ogólnoustrojowe otrzymywanie kortykosteroidów <math>\leq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> <li>mężczyźni aktywni seksualnie, chyba że zostali poddani sterylizacji (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym) lub używają prezerwatywy podczas stosunku płciowego w trakcie przyjmowania leku i przez co najmniej 8 miesięcy po zaprzestaniu leczenia alpelisbem i/lub fulwestrantem i nie powinni w tym okresie spłodzić dziecka</li> </ul>	<p>występuje po raz pierwszy, lub w dawce mniejszej o jeden poziom w przypadku, gdy wysypka występuje po raz drugi.</p> <p>Stopień 4. (np. ciężkie reakcje pęcherzowe, zmiany pęcherzykowe lub złuszczenie się skóry) (dowolny % pola powierzchni ciała z towarzyszącym rozległym nadkażeniem, gdy wskazane jest podanie antybiotyków dożylnie; następstwa zagrażające życiu): Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray.</p> <p><i>Biegunka</i></p> <p>Stopień 1.: Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Stopień 2. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Przerwać podawanie produktu Piqray aż do złagodzenia objawów do stopnia <math>\leq 1.</math>, a następnie wznowić leczenie produktem Piqray w tej samej dawce.</p> <p>Stopień 3. lub 4.: Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Przerwać podawanie produktu Piqray aż do złagodzenia objawów do stopnia <math>\leq 1.</math>, a następnie wznowić leczenie produktem Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.</p> <p><i>Inne objawy toksyczności</i></p> <p>Stopień 1. lub 2.: Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stosownie do wskazań klinicznych.</p> <p>Stopień 3.: Przerwać dawkowanie produktu Piqray do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia <math>\leq 1.</math>, a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.</p> <p>Stopień 4.: Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray.</p>	<p>punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym SOLAR-1, mających bezpośrednio lub prawdopodobnie przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Śmiertelność: OS - czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.</li> <li>Jakości życia: Czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności zgodnie z ECOG; Czas do 10% pogorszenia jakości życia (QOL) w skali EORTC QLQ-C30/zmiana wyniku w skali EORTC QLQ - złożona miara zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domeny, stanów zdrowia, ogólnego stanu zdrowia i wartości wskaźn ków w czasie każdej oceny zostaną podsumowane.</li> <li>Inne punkty końcowe: PFS - czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (oceniony przez badacza na podstawie lokalnej oceny radiologicznej guza zgodnie z RECIST 1.1); ORR - odsetek pacjentów z najlepszą CR lub PR na podstawie lokalnej oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1.; CBR - odsetek pacjentów z najlepszą CR, PR lub SD lub Non-CR /Non-PD trwającą dłużej niż 24 tygodnie w oparciu o lokalną ocenę badacza.</li> </ul>
--	---	---

## 11 Piśmiennictwo

### Badania

- Andre 2019** Andre F, i in., Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380:1929-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091374/> [dostęp: 11.01.2021 r.]
- Andre 2020** Andre F, i in., 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. Annals of Oncology. Vol. 32, Issue 2, February 2021, Pages 208-217. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420431667?via%3Dihub> [dostęp: 11.01.2021 r.]
- Rugo 2020** Rugo H.S, I in., 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. Annals of Oncology. Vol. 31, Issue 8, August 2020, Pages 1001-1010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420397982?via%3Dihub> [dostęp: 11.01.2021 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2020** Cardoso F, i in., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology. Vol 31 - Issue 12 -September 2020, Pages 1623-1649 <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5> [dostęp: 11.01.2021 r.]
- G-BA** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/#beschuesse> [dostęp: 18.02.2021 r.]
- HAS 2021** Haute Autorité de santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY. Alpelisib PIQRAY 50/150/200 mg film-coated tablets 20 January 2021 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871\\_PIQRAY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18871.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18871_PIQRAY_PIC_INS_AvisDef_CT18871.pdf) [dostęp: 26.01.2021]
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 1.2021 — January 15, 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [dostęp: 03.02.2021 r.]
- PTOK 2018** Jassem J, I in., Rak piersi. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2018. tom 4, nr 4, s. 209-256. Aktualizacja: luty 2019. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_P TOK\\_tom1\\_05\\_Rak%20piersi\\_20190214.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf) [dostęp: 11.01.2021 r.]

### Pozostałe publikacje

- Bieber 2009** Bieber EJ, i in. Menopauza. w red. nauk.: Dębski R, Ginekologia Kliniczna, Wrocław 2009, s. 892.
- ChPL Piqray** Charakterystyka Produktu Leczniczego Piqray. Ostatnia aktualizacja 28.01.2021 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.02.2021 r.]
- EPAR Piqray** EPAR Public Assessment Report Published: Published: 30.07.2020 r., EMA/CHMP/321881/2020 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 12.01.2021 r.]
- ESMO 2018** Rak Piersi Przewodnik ESMO dla pacjentów 2018 <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/file/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjentow.pdf> [dostęp: 27.01.2021]
- IQWiG 2020** Alpelisib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB, 01.12.2020 <https://www.iqwig.de/projekte/a20-81.html> [dostęp: 26.01.2021 r.]
- OT.4321.56.2019\_ Letrozol, Anastrozol, Eksemestan** Letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 22.11.2019 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/281/RPT/258\\_ot.4321.56.2019\\_letrozol\\_anastrozol\\_eksemestan\\_rak\\_piersi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/281/RPT/258_ot.4321.56.2019_letrozol_anastrozol_eksemestan_rak_piersi.pdf) [dostęp: 12.01.2021]
- Termedia 2017** Koblańska M. Zaawansowany rak piersi: Polska nie refunduje wszystkich możliwych opcji leczenia <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6758-zlecenie-115-2020> [dostęp: 13.01.2021]

---

## 12 ZAŁĄCZNIKI

### 12.1 EPAR Piqray

#### Disease or condition

The claimed indication is for the treatment of patients with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative, advanced breast cancer with a PIK3CA mutation in combination with fulvestrant after disease progression following an endocrine based regimen.

#### Epidemiology

Breast cancer (BC) is the most common female cancer in Europe with an estimated incidence of over half a million women in 2018 (Ferlay, 2018). It is also the second leading cause of cancer-related death (National Breast Cancer Foundation 2018). That represents twice as many new BC cases annually than those of cancer in any other site and one case out of every eight European women before they reach the age of 85. Around 80% of the BC cases in Europe will appear in women over 50 years.

In men, breast cancer is a rare condition constituting < 1% of all breast cancer diagnoses (Siegel et al 2018).

#### Biologic features

Breast cancer can be categorised into different histopathologic subtypes based on the expression of the oestrogen receptor (ER), the progesterone receptor (PR), and HER2 receptor overexpression or gene amplification. The predominant subset of breast cancer is HR-positive, HER2-negative disease. Of the new cancers diagnosed worldwide each year, approximately 60%-65% are HR-positive, 20%-25% are HER2-positive, and 15%-18% are triple negative (Finn et al 2015).

The cyclinD-CDK4/6-pRB axis has been described as relevant in HR-positive Breast cancer (Lamb et al 2013). Signalling through the PI3K/Akt/mTOR pathway also appears relevant in HR+ HER2- breast cancer. The PI3K pathway is a central oncogenic pathway that regulates cell proliferation, cell metabolism, growth, survival, and apoptosis. Constitutive activation of PI3K signalling is known to be a critical step in mediating the transforming potential of oncogenes and tumour suppressors in many tumour types, with PI3K as the oncogenic driver of the PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway (Liu et al 2009). Aberrant induction of PI3K pathway activity can occur through several events including upstream genetic alterations in receptor tyrosine kinases (RTKs), loss-of-function mutations in the tumour suppressor genes (such as PTEN) as well as mutations in PIK3CA, the gene encoding PI3K $\alpha$  (Rodon et al 2013).

PIK3CA mutations are reported in 36% of all breast cancers and in up to 45% of HR-positive, HER2negative tumour

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

The diagnosis of breast cancer is based on clinical examination in combination with imaging and confirmed by pathological assessment. Disease stage is assessed according to the TNM system. Prognostic and predictive factors for breast cancer include hormone receptor and HER2 expression.

The targeted population is advanced HR positive, HER-2 negative breast cancer patients with a PIK3CA mutation. Despite hormone-sensitive tumours have better prognosis than other subtypes they are still responsible for most of the BC-related deaths due to their high prevalence, comprising 60%-65% of all cases. The median OS is approximately 42 months in this patient population (Gobbini EJC 2018).

The presence of PIK3CA mutations was reported to be an independent negative prognostic factor in a pooled analysis of nearly two thousand ABC patients (Sobhani et al 2018)

---

## Management

Chemotherapy and endocrine therapy form the backbone of the palliative systemic treatment of advanced breast cancer (ABC), including hormone-positive breast cancer. Treatment is case-tailored based on tumour and patient characteristics and the treatment choice has historically been based on the perceived aggressiveness of the disease.

Endocrine therapy is the treatment of choice for patients with HR-positive advanced breast cancer. Endocrine therapies include selective ER modulators (e.g. tamoxifen), selective nonsteroidal aromatase inhibitors (NSAI; e.g. letrozole and anastrozole), steroidal AIs (e.g. exemestane), and ER antagonists (e.g. fulvestrant) (Cardoso et al 2018). In contrast to women, male patients with HR-positive, HER2negative breast cancer have few approved treatment options due to sex-based differences in estrogen production and thus their endocrine-based therapeutic options are limited, although in practice female breast cancer treatment guidelines are also followed (Giordano et al 2002, Agrawal et al 2007, Patten et al 2013, Foerster et al 2014).

Endocrine therapy (ET) may be given in first, second, or later lines of therapy for advanced breast cancer (NCCN 2018, ESMO 2018). Progressive disease ultimately develops in all patients, either due to primary resistance (de novo resistance defined as progressive disease (PD) within the first 6 months of first line ET for ABC, while on ET) or relapse/progression following an initial response (acquired resistance defined as PD  $\geq$  6 months after initiating ET for ABC, while on ET) (ESMO 2018). Despite significant advances in treating patients with HR-positive breast cancer, the development of endocrine resistance and hence disease progression remains a critical problem (Shah and Dickler 2014).

Once ABC progresses after first line endocrine therapy, treatment options include switching to another not previously used endocrine-based treatment, proceeding to chemotherapy or to one of the novel targeted therapy-based combinations. Chemotherapy is usually preferred in cases of visceral involvement or when the disease is perceived to be advancing at a fast pace (ESMO 2018).

Two classes of targeted compounds (mTOR inhibitors, e.g. everolimus, and cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors, e.g. palbociclib, ribociclib, and abemaciclib) have demonstrated clinical efficacy when combined with endocrine therapy and obtained regulatory approvals in advanced HR positive, HER2-negative breast cancer (EPAR Ibrance, EPAR Verzenio, EPAR Afinitor, EPAR Kisqali).