

ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

TRUQAP (capivasertib)

(Πιλοτική δοκιμασία)

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

- Η έκθεση ακολουθεί τα διεθνή πρότυπα της ιατρικής βάσει αποδείξεων και λαμβάνει υπόψη, εφόσον είναι διαθέσιμη και εφαρμόσιμη, τη μεθοδολογική καθοδήγηση που εγκρίθηκε από την ομάδα συντονισμού των κρατών-μελών για την αξιολόγηση τεχνολογιών υγείας (ομάδα συντονισμού) σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 7 στοιχείο δ) του Κανονισμού (ΕΕ) 2021/2282.
- Η παρούσα έκθεση ακολουθεί τις προβλέψεις και τις κατευθύνσεις του αρχείου «Draft Methods Guide» και για την εκπόνηση αυτής συνεργάστηκαν η Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης και η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων του Ν. 4512/2018.

Κατάλογος συντομογραφιών

Στον ακόλουθο κατάλογο παρατίθενται οι συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται στην έκθεση. Ο κατάλογος δύναται να προσαρμόζεται αναλόγως.

Συντομογραφία	Επεξήγηση
ATC	Ανατομικό, Θεραπευτικό και Χημικό σύστημα ταξινόμησης
ATMP	Φάρμακο Προηγμένης Θεραπείας
BIA	Ανάλυση επίπτωσης στον προϋπολογισμό
CEA	Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας
CSR	Έκθεση Κλινικής Μελέτης (Clinical Study Report)
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
HRQoL	Συσχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής
HTD	Φορέας Ανάπτυξης Τεχνολογιών Υγείας (Health Technology Developer)
JCA	Κοινή Κλινική Αξιολόγηση (Joint Clinical Assessment)
JSC	Κοινή Επιστημονική Διαβούλευση (Joint Scientific Consultation)
PRIME	Σύστημα Φαρμάκων Προτεραιότητας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
PSM	Μοντέλο διαμερισμένης επιβίωσης
QALYs	Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής
RCT	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Κλινική Δοκιμή
RoB	Κίνδυνος Μεροληψίας (Risk of Bias)
ATY	Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας
ΕΑΑΦΑΧ	Επιτροπή Αξιολόγησης και Αποζημίωσης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης
ΕΔΤΦ	Επιτροπή Διαπραγμάτευσης Τιμών Φαρμάκων
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΟΧ	Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος
Κανονισμός ATY	Κανονισμός (ΕΕ) 2021/2282 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 15ης Δεκεμβρίου 2021, σχετικά με την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας και την τροποποίηση της οδηγίας 2011/24/ΕΕ
ΚΑΚ	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Ομάδα Συντονισμού	Ομάδα Συντονισμού των κρατών-μελών για την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας
ΠΧΠ	Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
ΑΕ	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
ΑΙ	Αναστολέας Αρωματάσης (μη στεροειδής και στεροειδής)
CDK4/6 i	Αναστολέας CDK4/6
ΕΡ	Υποδοχέας Οιστρογόνων
ΕΤ	Ενδοκρινική θεραπεία
ΚΜ	Καρκίνος μαστού
ΡΡ	Υποδοχέας Προγεστερόνης
ΗΡ	Ορμονικός Υποδοχέας
HER2-	Χωρίς υπερέκφραση HER2
LHRH ανάλογο	Ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών

PICO	Πρόταση για το πεδίο αξιολόγησης όσον αφορά τον πληθυσμό των ασθενών, την παρέμβαση, τις θεραπείες σύγκρισης και τα αποτελέσματα για την υγεία
SoC	Standard of care – Πρότυπο φροντίδας

1. Γενικά στοιχεία

Χαρακτηριστικά του φαρμάκου

Στοιχεία φαρμακευτικού προϊόντος

Πεδίο	Περιγραφή
Εμπορική ονομασία	TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ)	ASTRAZENECA AB, SOEDERTAELJE, SWEDEN
Κωδικός ΕΟΦ	338010101 (Barcode: 2803380101019) 338010201 (Barcode: 2803380102016)
Συσκευασία	BT X 64 TABS ΣΕ BLISTER ALU/ALU BT X 64 TABS ΣΕ BLISTER ALU/ALU
Τρόπος διάθεσης (εθνικοί όροι διάθεσης – Blue Box)	Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της αγωγής

Συνοδευτικός διαγνωστικός έλεγχος (companion diagnostic)

Για τη χορήγηση του φαρμάκου, απαιτείται η διενέργεια του βιοδείκτη για PIK3CA/AKT1/PTEN μεταλλάξεις. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετες πληροφορίες για επιλογή με σημείο διακοπής (δηλαδή όριο που καθορίζει τους ασθενείς ως θετικούς στον βιοδείκτη). Όπως διευκρινίστηκε από τον αιτούντα, ανεξάρτητα από τους ελέγχους που μετρούν επίπεδα έκφρασης πρωτεϊνών, οι μοριακοί έλεγχοι είναι τυπικά δυαδικοί, βασιζόμενοι σε όριο ανίχνευσης/όριο μη ανίχνευσης, που καθορίζεται από την αναλυτική αξιολόγηση των χαρακτηριστικών απόδοσης.

Στην Υπουργική Απόφαση υπ' αριθμ. Δ3(α)41081 (ΦΕΚ 5627Β'/20.10.2025) με θέμα: «Τροποποίηση της υπ' αρ. 49516/4.6.2014 απόφασης του Υπουργού Υγείας «Διατάξεις Συνταγογράφησης και Αποζημίωσης Ογκολογικών Φαρμάκων» (Β' 1511)», δεν περιλαμβάνεται η τοπικά προχωρημένη νόσος καθώς και οι μεταλλάξεις AKT1/PTEN στην τιμολόγηση.

PIK3CA	PCR (DNA)	70	Καρκίνος μαστού	Μεταστατική νόσος
--------	-----------	----	-----------------	-------------------

Μηχανισμός δράσης

Το capivasertib είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της δραστηριότητας της κινάσης και των 3 ισομορφών της κινάσης σερίνης/θρεονίνης AKT (AKT1, AKT2 και AKT3).

Η AKT είναι ένας βασικός κόμβος στο σηματοδοτικό καταρράκτη της φωσφατιδυλινোসιτόλης 3-κινάσης (PI3K) που ρυθμίζει πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού, του κυτταρικού κύκλου, του μεταβολισμού, της γονιδιακής μεταγραφής και της κυτταρικής μετανάστευσης.

Η ενεργοποίηση της AKT σε όγκους είναι αποτέλεσμα της ανωφερούς ενεργοποίησης από άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια, μεταλλάξεων του AKT1, απώλειας της λειτουργίας της ομόλογης της τενσίνης, φωσφατάσης (PTEN) και μεταλλάξεων στην καταλυτική υπομονάδα της PI3K (PIK3CA).

Δοσολογία και συχνότητα χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση του TRUQAP είναι 400 mg (δύο δισκία των 200 mg) δις ημερησίως, με διαφορά περίπου 12 ωρών (συνολική ημερήσια δόση 800 mg), για 4 ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία.

Το TRUQAP πρέπει να συγχορηγείται με fulvestrant. Η συνιστώμενη δόση fulvestrant είναι 500 mg χορηγούμενη τις Ημέρες 1, 15 και 29 και μία φορά το μήνα στη συνέχεια.

Περισσότερες πληροφορίες αναγράφονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του φαρμάκου.

2. Πεδίο της κλινικής αξιολόγησης (PICO)

Προσδιορισμός του αντικειμένου της κλινικής αξιολόγησης (PICO)

Πληθυσμός / Ένδειξη	PICO	Υπό αξιολόγηση παρέμβαση	Κατάλληλοι συγκριτές	Καταληκτικά Σημεία	
				Τύπος	Βαθμολογία
Σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία προ και περι-εμμηνοπαυσιακών ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μία ή περισσότερες μεταλλαγές στα PIK3CA/AKT1/PTEN, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία. Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το TRUQAP με fulvestrant πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).	PICO 1	Capivasertib σε συνδυασμό με fulvestrant	Τουλάχιστον 1 από τους κάτωθι συγκριτές: -CDK 4/6 αναστολέας και fulvestrant σε συνδυασμό με LHRH αγωνιστή -Fulvestrant, 500mg IM κάθε 28 ημέρες μια δόση φόρτισης την ημέρα 1 και 15 σε συνδυασμό με LHRH αγωνιστή -Αναστολέας αρωματάσης σε συνδυασμό με LHRH αγωνιστή	-Συνολική Επιβίωση (OS) -Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) -HRQoL: EORTC QLQ-C30 και QLQ-BR23* -Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) -Διάρκεια και έναρξη ανταπόκρισης -Χρόνος ανταπόκρισης (TTR) -Θάνατοι σχετιζόμενοι με την θεραπεία -Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ασθενείς με ≥ 1 -Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 -Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας	Κρίσιμο(9) Κρίσιμο (8) Κρίσιμο (8) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Κρίσιμο(9) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6)

				-Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μετατροπή της θεραπείας *Το EQ-5D θα χρειαστεί για την φαρμακο-οικονομική ανάλυση Επιπρόσθετα ανάλυση υπο-ομάδων με βάση α) το φύλο β) την επανεμφάνιση ή την πρόοδο της νόσου και γ) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο της νόσου	
Σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα PIK3CA/AKT1/PTEN, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία.	PICO 2	Capivasertib σε συνδυασμό με fulvestrant	Τουλάχιστον 1 από τους κάτωθι συγκριτές: -Fulvestrant, 500mg IM κάθε 28 ημέρες μια δόση φόρτισης την ημέρα 1 και 15 -Everolimus με αναστολέα αρωματάσης (anastrozole, letrozole, exemestane), fulvestrant ή tamoxifen -Everolimus και exemestane -CDK 4/6 αναστολείς και fulvestrant (για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με CDK 4/6 αναστολείς)	-Συνολική Επιβίωση (OS) -Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) -HRQoL: EORTC QLQ-C30 και QLQ-BR23* -Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) -Διάρκεια και έναρξη ανταπόκρισης -Χρόνος ανταπόκρισης (TTR) -Θάνατοι σχετιζόμενοι με την θεραπεία -Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ασθενείς με ≥ 1 -Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3	Κρίσιμο(9) Κρίσιμο (8) Κρίσιμο (8) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Κρίσιμο(9) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6)

			-Everolimus και fulvestrant	-Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας -Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μετατροπή της θεραπείας *Το EQ-5D θα χρειαστεί για την φαρμακο-οικονομική ανάλυση Επιπρόσθετα ανάλυση υπο-ομάδων με βάση α)το φύλο β)την επανεμφάνιση ή την πρόοδο της νόσου και γ)τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο της νόσου	Σημαντικό (6) Σημαντικό (6)
Σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη PIK3CA, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία. Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το TRUQAP με fulvestrant πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή	PICO 3	Capivasertib σε συνδυασμό με fulvestrant	Alpelisib σε συνδυασμό με fulvestrant	-Συνολική Επιβίωση (OS) -Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) -HRQoL: EORTC QLQ-C30 και QLQ-BR23* -Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) -Διάρκεια και έναρξη ανταπόκρισης -Χρόνος ανταπόκρισης (TTR) -Θάνατοι σχετιζόμενοι με την θεραπεία -Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ασθενείς με ≥ 1	Κρίσιμο(9) Κρίσιμο (8) Κρίσιμο (8) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Κρίσιμο(9) Σημαντικό (6)

εκλυτικής ορμόνης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH). Για τους άνδρες, το ενδεχόμενο χορήγησης ενός αγωνιστή της LHRH σύμφωνα με τα τρέχοντα πρότυπα κλινικής πρακτικής θα πρέπει να εξετάζεται.				-Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 -Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας -Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μετατροπή της θεραπείας *Το EQ-5D θα χρειαστεί για την φαρμακο-οικονομική ανάλυση Επιπρόσθετα ανάλυση υπο-ομάδων με βάση α)το φύλο β)την επανεμφάνιση ή την πρόοδο της νόσου και γ)τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο της νόσου	Σημαντικό (6) Σημαντικό (6) Σημαντικό (6)
--	--	--	--	--	--

3. Ιατρική πάθηση, διαδρομή φροντίδας και πληθυσμός στόχος

Επισκόπηση της πάθησης – (HR+/HER2–) Καρκίνος μαστού

Ο προχωρημένος ΚΜ παραμένει πτωχής πρόγνωσης νόσος που περιλαμβάνει τόσο τον τοπικά προχωρημένο (μη εξαιρεσιμότητα), όσο και τον μεταστατικό καρκίνο. Ο μεταστατικός ΚΜ θεωρείται μια δύσκολα θεραπεύσιμη ασθένεια και εμφανίζεται de novo στο 6-10% των ασθενών, ενώ στο 20–30% αυτών που διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο εξελίσσεται σε προχωρημένη νόσο.

Ο θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς, HER2-αρνητικός (HR+/HER2–) ΚΜ απαντάται περίπου στο 70% όλων των ασθενών, συνιστώντας τον κυρίαρχο βιολογικό υπότυπο στην κλινική πρακτική. Ο HR+/HER2– μεταστατικός ΚΜ θεωρείται ανίατος, με τη νόσο να χαρακτηρίζεται γενικά από περιόδους ανταπόκρισης στην ΕΤ, με επακόλουθη πρόοδο λόγω επίκτητης ενδοκρινικής αντίστασης. Χωρίς στοχευμένη θεραπεία, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) μετά την εξέλιξη στην ΕΤ είναι συνήθως 3-6 μήνες και η συνολική επιβίωση (OS) κυμαίνεται από 3 έως 5 έτη, ανάλογα με την επιβάρυνση της νόσου και τις προηγηθείσες θεραπείες.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις PIK3CA, AKT1 ή PTEN τείνουν να εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, μειωμένη ανταπόκριση στην ΕΤ και βραχύτερο χρόνο έως την ανάπτυξη μεταστάσεων. Κατ' επέκταση, οι ασθενείς με HR+/HER2– ΚΜ και τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις χαρακτηρίζονται από υψηλότερα ποσοστά σπλαχνικής συμμετοχής, χαμηλότερο PFS (περίπου 2-3 μήνες με ΕΤ μόνο) και χαμηλότερο OS σε σύγκριση με τους υπόλοιπους.

Επιβάρυνση από τη νόσο

Η εξέλιξη σε προχωρημένο και μεταστατικό ΚΜ έχει σημαντική επίδραση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Η υψηλότερη επιβάρυνση των συμπτωμάτων επηρεάζει την σωματική, κοινωνική, συναισθηματική και λειτουργική ευεξία. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς και οι φροντιστές τους επηρεάζονται σημαντικά, εμφανίζοντας άγχος, κατάθλιψη, καθώς και μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία.

Η υποτροπή του ΚΜ και η εξέλιξη σε προχωρημένη / μεταστατική νόσο προκαλεί αναπόφευκτα και οικονομικές συνέπειες, μέσω όχι μόνο του άμεσου ιατρικού κόστους αλλά και έμμεσα, αυξάνοντας τις ημέρες απουσίας από την εργασία τους στους ασθενείς και τους φροντιστές τους.

Κλινική αντιμετώπιση HR+/HER2– ανεγχείρητου ή μεταστατικού ΚΜ

Στις περισσότερες Κατευθυντήριες οδηγίες, ένας αναστολέας CDK4/6 σε συνδυασμό με ΕΤ είναι η πρώτη γραμμή SoC για τον ανεγχείρητο ή μεταστατικό HR+/HER2– ΚΜ. Για τους ασθενείς που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για θεραπεία με αναστολέα CDK4/6, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενδοκρινικής μονοθεραπείας ή χημειοθεραπείας, με την χημειοθεραπεία να χορηγείται συχνά μόνο στην πρώτη γραμμή για ασθενείς που αντιμετωπίζουν σπλαχνική κρίση.

Ωστόσο, μετά από πρόοδο νόσου υπό αναστολέα CDK4/6, δεν υφίσταται καθορισμένο πρότυπο φροντίδας. Η επιλογή της θεραπείας δεύτερης γραμμής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών που έχουν προηγηθεί, τη διάρκεια της ανταπόκρισης σε προηγούμενη ET, την επιβάρυνση της νόσου, την προτίμηση του ασθενούς και τις διαθέσιμες θεραπείες.

Για ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από ET με έναν αναστολέα CDK4/6, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν έλεγχο για μεταλλάξεις PIK3CA και ESR1, καθώς και BRCA1/2 και PALB2. Οι ασθενείς με PIK3CA μεταλλάξεις μπορούν να λάβουν θεραπεία με fulvestrant σε συνδυασμό με τον αναστολέα PI3K alpelisib όπου αυτός είναι διαθέσιμος, αν και το προφίλ ασφάλειας του δεν είναι ικανοποιητικό. Η επαναπρόκληση του αναστολέα CDK4/6 δεν συνηθίζεται, αφού δεν προκύπτει όφελος από τα έως τώρα δεδομένα. Άλλες επιλογές εκτός ενδοκρινικής μονοθεραπείας περιλαμβάνουν everolimus συν ET ή χημειοθεραπεία. Ωστόσο, προτιμώνται τουλάχιστον δύο γραμμές ET πριν από χημειοθεραπεία, με την χημειοθεραπεία γενικά να συνιστάται μόνο σε ασθενείς με επικείμενη οργανική ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς με HR+/HER2- KM που υποτροπιάζουν τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία με επικουρικό abemaciclib συνιστάται να λαμβάνουν εκ νέου θεραπεία με διαφορετικό αναστολέα CDK4/6 με ET, άλλες στοχευμένες θεραπείες ή χημειοθεραπεία. Για ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου υπό θεραπεία με αναστολέα CDK4/6 σε μεταστατικό περιβάλλον, το everolimus με ET είναι μία ακόμη θεραπευτική επιλογή.

Πληθυσμός στόχος

Ο HR+/HER2- προχωρημένος KM εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες, με το αντίστοιχο ποσοστό των διαγνωσθέντων ανδρών να μην ξεπερνά το 1%. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση του μεταστατικού HR+/HER2- KM είναι περίπου 65-67 έτη, σύμφωνα και με τα δεδομένα από την βασική μελέτη CAPitello-291. Δεδομένης της ενδοκρινικής βιολογίας της νόσου, η κατάσταση της εμμηνόπαυσης είναι κλινικά σημαντική, με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα. Οι προ- και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρειάζονται ταυτόχρονη χορήγηση LHRH αγωνιστή, μαζί με τον συνδυασμό capivasertib + fulvestrant.

Ο πρωτογενής υποπληθυσμός ορίζεται από μοριακές τροποποιήσεις στο μονοπάτι PI3K/AKT/PTEN, συγκεκριμένα PIK3CA, AKT1 ή PTEN. Κατά περίπτωση, στους περαιτέρω κλινικά σημαντικούς υποπληθυσμούς περιλαμβάνονται:

1. Νόσος με PIK3CA μετάλλαξη (~30–40% των HR+/HER2- όγκων), που είναι και η συνηθέστερη
2. Νόσος με AKT1 μετάλλαξη (~2-8%), μικρότερη αλλά κλινικά διακριτή υποομάδα
3. Ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολείς CDK4/6, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των πραγματικών ασθενών και αποτέλεσαν μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού στην CAPitello-291
4. Διάκριση ανάμεσα σε σπλαχνική έναντι μη σπλαχνικής νόσου, με την πρώτη κατηγορία να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

Υπολογισμός του πληθυσμού-στόχου

Η εκτίμηση του πληθυσμού – στόχου πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια σταδιακή προσέγγιση, βασιζόμενη σε δημοσιευμένα επιδημιολογικά δεδομένα και εσωτερικές επιδημιολογικές παραδοχές σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική στην Ελλάδα. Οι ανωτέρω εκτιμήσεις με τον τελικό υπολογισμό του πληθυσμού-στόχου αποτυπώνονται επιγραμματικά στον παρακάτω Πίνακα:

Παράμετρος	%	Αριθμός ασθενών	Πηγή
Συνολικός πληθυσμός (Ελλάδα)	–	10,482,487	EL. STAT, 2021
Ετήσια περιστατικά καρκίνου του μαστού	0.086%	8,987	GLOBOCAN, 2022
Αναλογία με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού	35%	3,145	Vrdoljak E, et al. (2021)
Αναλογία με νόσο HR+/HER2– μεταξύ προχωρημένου ή μεταστατικού ΚΜ	70%	2,202	Turner NC, et al. (2023); Howlader N, et al. (2014)
Ασθενείς που εξελίσσονται υπό θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής και λαμβάνουν θεραπεία 2 ^{ης} γραμμής	80%	1,497	Internal epidemiology insights
Ασθενείς με τροποποιήσεις στο AKT μονοπάτι	40%	599	Internal epidemiology insights

4. Αποτελέσματα κλινικής αξιολόγησης

4.1 Αποτελέσματα για τον πληθυσμό ασθενών PICO 1

Για τον πληθυσμό ασθενών του PICO 1, δηλαδή ενήλικες γυναίκες προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές με καρκίνο του μαστού θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα γονίδια PIK3CA, AKT1 ή PTEN, οι οποίες έχουν παρουσιάσει υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ενδοκρινική θεραπεία, ο ΚΑΚ δεν προσκόμισε διακριτά κλινικά δεδομένα που να επιτρέπουν την ανεξάρτητη και αυτοτελή αξιολόγηση της σχετικής κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του carinasertib σε συνδυασμό με fulvestrant στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Μόνο η μελέτη CAPItello-291 περιλάμβανε ποσοστό περίπου 20% προ- ή περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αντιθέτως, οι λοιπές μελέτες που εντάχθηκαν στις έμμεσες συγκρίσεις (ITC) αφορούσαν αποκλειστικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (100%), χωρίς συμμετοχή προ- ή περιεμμηνοπαυσιακών ασθενών.

4.2 Αποτελέσματα για τον πληθυσμό ασθενών του PICO 2

Η αξιολόγηση βασίζεται πρωτίστως στα αποτελέσματα της κεντρικής τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης CAPItello-291, η οποία συγκρίνει το carinasertib σε συνδυασμό με fulvestrant έναντι fulvestrant ως μονοθεραπείας. Επιπλέον, λαμβάνονται υπόψη συμπληρωματικά αποτελέσματα έμμεσων συγκριτικών αναλύσεων, στον βαθμό που αυτές κρίνονται μεθοδολογικά αποδεκτές και συναφείς με τον υπό εξέταση πληθυσμό και τους καθορισμένους συγκριτές του PICO.

Άμεσες συγκρίσεις

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την CAPItello-291 αναλύθηκαν ξεχωριστά για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης και τον υποπληθυσμό με μεταβολές στο PIK3CA/AKT1/PTEN (τροποποιημένος πληθυσμός).

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS)

Στον συνολικό πληθυσμό, η θεραπεία με carinasertib + fulvestrant συσχετίστηκε με 40% μείωση του κινδύνου προόδου νόσου (HR 0,60, 95% CI 0,51, 0,71; P<0.001). Η διάμεση PFS στο σκέλος carinasertib + fulvestrant ήταν διπλάσια από εκείνη στο σκέλος placebo + fulvestrant arm (7.2 μήνες έναντι 3.6 μήνες).

Στον τροποποιημένο πληθυσμό, σημειώθηκε μείωση κατά 50% του κινδύνου προόδου νόσου υπέρ των carinasertib + fulvestrant (HR 0.50; 95% CI 0.38, 0.65, P<0.001). Το διάμεσο PFS στο σκέλος carinasertib + fulvestrant ήταν υπερδιπλάσιο σε σύγκριση με placebo + fulvestrant (7.3 μήνες έναντι 3.1 μήνες).

Στην Kaplan–Meier ανάλυση, οι καμπύλες για τα δύο σκέλη θεραπείας άρχισαν να αποκλίνουν στους 2 μήνες (χρόνος της πρώτης εκτίμησης του όγκου) και παρέμειναν διαχωρισμένα υπέρ του carinasertib + fulvestrant καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Παρατηρήθηκε όφελος στο PFS για τους ασθενείς στο συνολικό πληθυσμό ανεξάρτητα από:

- την προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα CDK4/6
- την κατάσταση μεταλλάξεων PIK3CA/AKT1/PTEN
- την προηγούμενη έκθεση σε Χημειοθεραπεία, σε τοπικά προχωρημένο (ανεγχείρητο) ή μεταστατικό περιβάλλον
- την παρουσία ή απουσία οστικών ή/και ηπατικών μεταστάσεων

Όφελος PFS υπέρ του carinasertib + fulvestrant παρατηρήθηκε επίσης για τους μετεμμηνοπαυσιακούς, αλλά όχι για τους προ-/περιεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς.

Σε ασθενείς με αλλοιώσεις του μονοπατιού AKT (PIK3CA, AKT1 ή PTEN), το carinasertib + fulvestrant παρείχε σταθερό όφελος PFS σε όλες τις μεμονωμένες γονιδιακές αλλοιώσεις, ανεξάρτητα από προηγούμενες θεραπείες ή βασικά κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Συνολική επιβίωση (OS)

Τα δεδομένα OS ήταν ανώριμα.

Τα βασικά σημεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα τόσο στον συνολικό, όσο και στον τροποποιημένο πληθυσμό αποτυπώνονται στον ακόλουθο Πίνακα.

Σύνοψη αποτελεσματικότητας στην CAPitello-291

	Overall population		Altered population	
	HR* (95% CI)	P-value	HR* (95% CI)	P-value
PFS	0.60 (0.51, 0.71)	<0.001	0.50 (0.38, 0.65)	<0.001
OS	0.74 (0.56, 0.98)	-	0.69 (0.45, 1.05)	-
PFS2	0.70 (0.57, 0.86)	<0.001	0.52 (0.38, 0.71)	<0.001
ORR*	2.19 (1.42, 3.36)	-	3.93 (1.93, 8.04)	-

Σχετιζόμενη με την υγεία Ποιότητα Ζωής

Στον συνολικό πληθυσμό, στο EORTC QLQ-C30, η συνολική κατάσταση υγείας/ποιότητα ζωής και οι βαθμολογίες λειτουργικότητας κατά την έναρξη ήταν στο ενδιάμεσο έως υψηλό εύρος και στα δύο σκέλη θεραπείας. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές αλλαγές (δηλαδή, οι μέσες αλλαγές δεν ήταν ≥ 10 βαθμούς) σε κανένα από τα δύο σκέλη θεραπείας, εκτός από τον λειτουργικό τομέα του ρόλου

Ασφάλεια

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν η διάρροια (76,8% στο σκέλος capivasertib + fulvestrant έναντι 18,8% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + fulvestrant), η ναυτία (34,8% έναντι 13,5%) και η κόπωση (22,6% έναντι 13,5%).

Οι ΑΕ ειδικού ενδιαφέροντος (AESI) για τη μελέτη CAPitello-291 ήταν οι υπεργλυκαιμία, διάρροια, εξάνθημα, παράταση του διαστήματος QT, λοιμώδης πνευμονία, στοματίτιδα και ουρολοίμωξη (UTI). Τα περισσότερα AESI ήταν CTCAE Βαθμού 1 ή 2.

4.3 Αποτελέσματα για τον πληθυσμό ασθενών του PICO 3

Ο πληθυσμός ασθενών του PICO 3 αφορά τη σύγκριση του capivasertib σε συνδυασμό με fulvestrant έναντι του alpelisib σε συνδυασμό με fulvestrant σε ενήλικους ασθενείς με καρκίνο μαστού θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (HR+), HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, με επιβεβαιωμένη μετάλλαξη PIK3CA, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ενδοκρινική θεραπεία.

Για τον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν υποβλήθηκαν από τον KAK άμεσες συγκριτικές κλινικές μελέτες μεταξύ των δύο θεραπευτικών σχημάτων. Ως εκ τούτου, η κλινική τεκμηρίωση βασίζεται αποκλειστικά σε έμμεση συγκριτική ανάλυση (indirect treatment comparison, ITC) ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες μελέτες CAPitello-291 και SOLAR-1, οι οποίες συνδέονται μέσω κοινού συγκριτή, δηλαδή του fulvestrant σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο (placebo).

OS – PFS

Τόσο για την OS όσο και για την PFS, η έμμεση σύγκριση απέδωσε αριθμητικό πλεονέκτημα υπέρ του capivasertib + fulvestrant έναντι alpelisib + fulvestrant.

Εκβάσεις ασφάλειας

Παρατηρήθηκε στατιστικά τεκμηριωμένος χαμηλότερος κίνδυνος με capivasertib + fulvestrant έναντι alpelisib + fulvestrant για:

- Διακοπή θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών
- Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4
- Υπεργλυκαιμία οποιουδήποτε βαθμού
- Απώλεια σωματικού βάρους οποιουδήποτε βαθμού
- Αλωπεκία οποιουδήποτε βαθμού
- Στοματίτιδα οποιουδήποτε βαθμού

5. Προσδιορισμός Πραγματικού Κλινικού Οφέλους και Προστιθέμενης Θεραπευτικής Αξίας

Στους παρακάτω Πίνακες, περιγράφονται συνοπτικά, με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών και τους μεθοδολογικούς περιορισμούς αυτών, το Πραγματικό Κλινικό Όφελος και η Προστιθέμενη Θεραπευτική Αξία για το capivasertib σε συνδυασμό με fulvestrant, για τους συγκεκριμένους υποπληθυσμούς των ασθενών με KM, όπως αυτοί περιγράφονται μέσω των PICO.

1) Αξιολόγηση του Πραγματικού Κλινικού Οφέλους (Actual Clinical Benefit)

PICO	Ένδειξη / Πληθυσμός στόχος	Συνοπτική τεκμηρίωση συμπεράσματος πραγματικού κλινικού οφέλους	Κατηγορία Πραγματικού Κλινικού Οφέλους
PICO 1	Σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία προ και περι-εμμηνοπαυσιακών ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα PIK3CA/AKT1/PTEN, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία. Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το TRUQAP με fulvestrant πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH).	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: - Τη σοβαρότητα και το θεραπευτικό πλαίσιο της νόσου - Ότι δεν υποβλήθηκαν δεδομένα που να επιτρέπουν την ειδική τεκμηριωμένη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του carinvasertib ειδικά για τον πληθυσμό των προ-/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών - Ότι, σε ανάλυση υποομάδων της βασικής εγκριτικής μελέτης CAPItello-291, στις προ- και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το μέγεθος του θεραπευτικού οφέλους ως προς το PFS ήταν μικρότερο σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης περιελάμβανε τη μονάδα (HR 0,86, 95% ΔΕ 0,60–1,20). - Τη δήλωση του ΚΑΚ, που συμπεριλαμβάνεται στο EPAR του EMA, ότι οι μελέτες CAPItello-292 και CAPItello-290 θα προσφέρουν επιπρόσθετα δεδομένα για το carinvasertib σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τις γυναίκες σε προεμμηνοπαυσιακή κατάσταση. - Την ύπαρξη εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, χωρίς να ανατρέπεται η συνολική θεραπευτική στρατηγική ούτε να τεκμηριώνεται σαφή υπεροχή έναντι των βασικών διαθέσιμων εναλλακτικών.	☐ Επαρκές – Υψηλό ☐ Επαρκές – Μέτριο ☐ Επαρκές – Χαμηλό ☒ Ανεπαρκές
PICO 2	Σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: - Ότι για τον πληθυσμό αυτό υπάρχουν άμεσα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη CAPItello-291, τα οποία καταδεικνύουν στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στον μοριακά επιλεγμένο πληθυσμό (HR 0,50: 95% ΔΕ 0,38-0,65, P<0,001). - Ότι το όφελος αυτό αφορά υποκατάστατο καταληκτικό σημείο (PFS), ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι στιγμής όφελος στην OS, καθώς τα δεδομένα είναι ανώριμα και η διάμεση OS δεν έχει επιτευχθεί. - Ότι η κλινική σημασία της παρατηρούμενης βελτίωσης της PFS ως προς σκληρά κλινικά	☐ Επαρκές – Υψηλό ☐ Επαρκές – Μέτριο ☒ Επαρκές – Χαμηλό ☐ Ανεπαρκές

	PIK3CA/AKT1/PTEN, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία.	αποτελέσματα (όπως η επιβίωση ή η μακροπρόθεσμη διατήρηση λειτουργικότητας) παραμένει αβέβαιη. • Την περιορισμένη διάρκεια παρακολούθησης, η οποία δεν επιτρέπει την αξιόπιστη εκτίμηση της διατήρησης του οφέλους ούτε την πλήρη αποτύπωση πιθανών σωρευτικών ή καθυστερημένων κινδύνων. • Ότι το προφίλ ασφάλειας του capivasertib χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως γαστρεντερικών και μεταβολικών που απαιτούν στενή κλινική παρακολούθηση και δυνητικά επηρεάζουν την ανοχή και την συμμόρφωση στη θεραπεία, στοιχείο που συνεκτιμάται στη συνολική αποτίμηση του πραγματικού κλινικού οφέλους. • Ότι η τεκμηρίωση για τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής είναι περιορισμένη και ελλιπής, με σημαντικά κενά δεδομένων και ανακρίβεια στις εκτιμήσεις. • Ότι στη βασική μελέτη CAPItello-291 έχουν αναδειχθεί ενδείξεις μη τήρησης της υπόθεσης αναλογικών κινδύνων για το κύριο καταληκτικό σημείο της PFS. • Τη σοβαρότητα και το θεραπευτικό πλαίσιο της νόσου • Την ύπαρξη εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, χωρίς να ανατρέπεται η συνολική θεραπευτική στρατηγική ούτε να τεκμηριώνεται σαφή υπεροχή έναντι των βασικών διαθέσιμων εναλλακτικών.	
PICO 3	Σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη PIK3CA, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία. Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το TRUQAP	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: • Ότι δεν υποβλήθηκαν δεδομένα άμεσων συγκριτικών μελετών • Ότι στο πλαίσιο post hoc ανάλυσης στον υποπληθυσμό ασθενών με μετάλλαξη PIK3CA ανεξάρτητα από την κατάσταση AKT1/PTEN, παρατηρήθηκε βελτίωση της επιβίωσης χωρίς πρόοδο με hazard ratio 0,51 (95% CI: 0,37–0,69) υπέρ του capivasertib + fulvestrant. • Τα σημεία που αναφέρθηκαν για το PICO 2, ιδίως ως προς την ανωριμότητα των δεδομένων συνολικής επιβίωσης και το προφίλ ασφάλειας, αναγνωρίζοντας παράλληλα ότι ο πληθυσμός στόχος των ασθενών στο PICO 3 περιλαμβάνει και προ-/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (όπως και άνδρες) και αποτελεί υποσύνολο των ασθενών με γονιδιακές αλλοιώσεις στο μονοπάτι PI3K/AKT. • Την ύπαρξη εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, χωρίς να ανατρέπεται η συνολική	☐ Επαρκές – Υψηλό ☐ Επαρκές – Μέτριο ☒ Επαρκές – Χαμηλό ☐ Ανεπαρκές

	με fulvestrant πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH). Για τους άνδρες, το ενδεχόμενο χορήγησης ενός αγωνιστή της LHRH σύμφωνα με τα τρέχοντα πρότυπα κλινικής πρακτικής θα πρέπει να εξετάζεται.	θεραπευτική στρατηγική ούτε να τεκμηριώνεται σαφή υπεροχή έναντι των βασικών διαθέσιμων εναλλακτικών. • Το αριθμητικό πλεονέκτημα του capivasertib + fulvestrant έναντι του alpelisib + fulvestrant ως προς το PFS και το OS στην anchored ITC, χωρίς ωστόσο στατιστική τεκμηρίωση διαφοράς. • Τον στατιστικά τεκμηριωμένο χαμηλότερο κίνδυνο με capivasertib + fulvestrant έναντι alpelisib + fulvestrant ως προς τη διακοπή θεραπείας λόγω ΑΕ και το αριθμητικό αλλά όχι στατιστικά τεκμηριωμένο όφελος ως προς άλλες εκβάσεις ασφαλείας, με εξαίρεση την ΑΕ της διάρροιας, που ευνοούσε αριθμητικά το alpelisib + fulvestrant. • Τις σημαντικές μεθοδολογικές αβεβαιότητες και περιορισμούς της anchored ITC, ιδίως τη μη τήρηση της υπόθεσης αναλογικών κινδύνων και τη σημαντική κλινική ετερογένεια.	
--	---	---	--

2) Αξιολόγηση Προστιθέμενης Θεραπευτικής Αξίας (Added Therapeutic Value – ATV)

PICO	Συγκριτής	Συνοπτική αιτιολόγηση συμπεράσματος προστιθέμενης αξίας	Κατηγορία Προστιθέμενης Θεραπευτικής Αξίας (I–V)
PICO 1	CDK 4/6 & Fulvestrant + LHRH agonist	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: • Ότι δεν τεκμηριώθηκε επαρκές πραγματικό κλινικό όφελος. • Ότι δεν υποβλήθηκαν άμεσα ή έμμεσα δεδομένα που να επιτρέπουν την ειδική τεκμηριωμένη εκτίμηση του συγκριτικού θεραπευτικού αποτελέσματος του capivasertib ειδικά για τον πληθυσμό των προ-/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία
	Fulvestrant 500mg + LHRH agonist		☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία
	Aromatase inhibitor + LHRH agonist		☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

			☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία
PICO 2	Fulvestrant 500mg	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: - Την ύπαρξη δεδομένων άμεσης σύγκρισης από τη μελέτη CAPitello-291. Δεδομένα άμεσης σύγκρισης - Τη στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS του carinasertib + fulvestrant έναντι fulvestrant 500 mg στον βιοδεικτικά επιλεγμένο πληθυσμό (HR 0,50, 95% ΔΕ 0,38-0,65, P<0,001). - Την απουσία ώριμων και οριστικών δεδομένων OS κατά τον χρόνο της αξιολόγησης. - Το λιγότερο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του carinasertib + fulvestrant σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία fulvestrant, με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που απαιτούν ενεργή κλινική διαχείριση. - Την απουσία δεδομένων μακράς διάρκειας, που δεν επιτρέπει την ασφαλή εκτίμηση πιθανών καθυστερημένων ή σωρευτικών ΑΕ. - Την έλλειψη τεκμηριωμένου και συνεπούς οφέλους σε HRQoL, λόγω περιορισμένων και ελλιπών συγκριτικών δεδομένων. Δεδομένα έμμεσης σύγκρισης - Τη στατιστικά σημαντική βελτίωση για PFS (HR: 2,12, 95% ΔΕ 1,66–2,69) και OS (HR:1,68, 95% ΔΕ 1,18–2,38) υπέρ του carinasertib + fulvestrant έναντι fulvestrant 500 mg. - Την έλλειψη έμμεσων συγκριτικών δεδομένων για HRQoL - Την έλλειψη έμμεσων συγκριτικών δεδομένων για πρόσθετες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, όπως το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η διάρκεια και ο χρόνος έναρξης της ανταπόκρισης, καθώς και ο χρόνος έως την ανταπόκριση (TTR). - Την έλλειψη έμμεσων συγκριτικών δεδομένων για εκβάσεις ασφάλειας.	☐ I ☐ II ☐ III ☒ IV - Ελάχιστη προστιθέμενη θεραπευτική αξία ☐ V
	Everolimus + exemestane	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: Ότι δεν υποβλήθηκαν δεδομένα άμεσης συγκριτικής μελέτης.	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη

			Θεραπευτική αξία
	Everolimus + aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole, exemestane), fulvestrant ή tamoxifen	Λαμβάνοντας υπόψη: Ότι δεν υποβλήθηκαν άμεσα ή έμμεσα δεδομένα που να επιτρέπουν την ειδική τεκμηριωμένη εκτίμηση του συγκριτικού θεραπευτικού αποτελέσματος του capivasertib	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία
	CDK 4/6 + Fulvestrant (πρωτοθεραπευόμεν οι CDK 4/6 ασθενείς)		☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία
	Everolimus + fulvestrant		☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία
PICO 3	Alpelisib + fulvestrant	Λαμβάνοντας υπόψη σωρευτικά: - Το αριθμητικό πλεονέκτημα του capivasertib + fulvestrant έναντι του alpelisib + fulvestrant ως προς το PFS και το OS στην anchored ITC, χωρίς ωστόσο στατιστική τεκμηρίωση διαφοράς. - Τον στατιστικά τεκμηριωμένο χαμηλότερο κίνδυνο διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών με capivasertib + fulvestrant έναντι alpelisib + fulvestrant, καθώς και αριθμητικό αλλά μη στατιστικά τεκμηριωμένο όφελος ως προς άλλες εκβάσεις ασφάλειας, με εξαίρεση τη διάρροια, για την οποία παρατηρήθηκε αριθμητικό πλεονέκτημα υπέρ του alpelisib + fulvestrant. - Την έλλειψη συγκριτικών δεδομένων για HRQoL - Την έλλειψη συγκριτικών δεδομένων για πρόσθετες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, όπως το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η διάρκεια και ο χρόνος έναρξης της ανταπόκρισης, καθώς και ο χρόνος έως την ανταπόκριση (TTR).	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☒ V – Χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία

		• Την έλλειψη συγκριτικών δεδομένων για βασικές εκβάσεις ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων του ποσοστού ασθενών με AE$\geq$1, AE βαθμού $\geq$3, AE που οδήγησαν σε τροποποίηση της θεραπείας, καθώς και θανάτων σχετιζόμενων με τη θεραπεία. • Τις σημαντικές μεθοδολογικές αβεβαιότητες και περιορισμούς της anchored ITC, ιδίως τη μη τήρηση της υπόθεσης αναλογικών κινδύνων και τη σημαντική κλινική ετερογένεια.	
--	--	--	--

6. Οικονομική Αξιολόγηση

6.1 Δομή και Περιεχόμενο Οικονομικής Αξιολόγησης

Στοιχεία της οικονομικής αξιολόγησης	Περίπτωση αναφοράς
Τύπος οικονομικής αξιολόγησης	Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας για το PICO-2 με συγκριτή fulvestrant 500mg. Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους για τους υπόλοιπους συγκριτές.
Σκοπός και PICO	Η οικονομική αξιολόγηση θα πρέπει να αξιολογεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ολόκληρο τον πληθυσμό-στόχο και στις σχετικές υποομάδες, με όλους τους σχετικούς συγκριτές, για όλες τις σχετικές επιπτώσεις στην υγεία, όπως ορίζονται στο πεδίο εφαρμογής.
Προοπτική ανάλυσης	ΕΟΠΥΥ και Δημόσια Νοσοκομεία
Χρονικός ορίζοντας	20 έτη με παρέκταση των δεδομένων (extrapolation)
Σύνθεση στοιχείων σχετικά με τις επιπτώσεις στην υγεία	Με βάση συστηματική ανασκόπηση των στοιχείων
Μέτρηση και αξιολόγηση των επιπτώσεων στην υγεία	Οι επιπτώσεις στην υγεία εκφράζονται ως ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL) και επικυρωμένα εργαλεία προσαρμοσμένα στην ποιότητα ζωής (QALYs), όπως το EQ-5D-5L για ενήλικες.
Προσδιορισμός, μέτρηση και αποτίμηση κόστους	Το κόστος σχετίζεται με τους πόρους του ελληνικού συστήματος υγείας και αποτιμάται χρησιμοποιώντας τις τιμές που είναι σχετικές με το εθνικό σύστημα υγείας. Οι πηγές λαμβάνονται από το κόστος των ομάδων που σχετίζονται με τη διάγνωση (DRG), το κόστος αποζημίωσης για ιατρικές εξετάσεις και άλλα έξοδα εντός του ελληνικού συστήματος υγείας.
Προεξόφληση	Εφαρμόστηκε προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5% τόσο στο κόστος όσο και στα αποτελέσματα για την υγεία, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές οικονομικής αξιολόγησης
Μέθοδοι αντιμετώπισης της αβεβαιότητας, επικύρωση και ανάλυση ευαισθησίας	Deterministic sensitivity analysis και Probabilistic sensitivity analysis

6.2 Μοντέλο οικονομικής αξιολόγησης

Διεξήχθη οικονομική αξιολόγηση προκειμένου να προσδιοριστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του carinasertib σε συνδυασμό με fulvestrant για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (aBC) θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR+) / αρνητικό για υποδοχέα 2 ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2-) και μία ή περισσότερες αλλοιώσεις PIK3CA/AKT1/PTEN, μετά από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα ενδοκρινικό σχήμα. Η ανάλυση βασικής περίπτωσης λαμβάνει υπόψη το κόστος και τις επιπτώσεις στην υγεία από την οπτική γωνία του φορέα παροχής υγειονομικής περίθαλψης (ΕΟΠΥΥ) και τα Δημόσια Νοσοκομεία στην Ελλάδα.

Λαμβάνοντας υπόψη την κλινική αξιολόγηση, για το PICO-2 με συγκριτή fulvestrant 500mg και για το οποίο προέκυψε ATV IV (minor), διεξήχθη ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA).

Στη μελέτη CAPItello-291, το carinasertib + fulvestrant πέτυχε στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και οι μοντελοποιημένες παρεκτάσεις υποδεικνύουν διαφοροποιημένες πορείες συνολικής επιβίωσης (OS) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με fulvestrant.

Για τους υπόλοιπους συγκριτές διεξήχθη ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους με βάση το Draft Methods Guide καθώς από την κλινική αξιολόγηση διαπιστώνεται ότι το νέο φάρμακο έχει ίση ή παρόμοια επίδραση με το τρέχον φάρμακο σύγκρισης (ATV V).

6.3 Παρουσίαση δεδομένων αποτελεσματικότητας από κλινική τεκμηρίωση

6.3.1 Παρέκταση δεδομένων αποτελεσματικότητας (Extrapolation of efficacy data)

Η παρέκταση αποτελεσματικότητας στο οικονομικό μοντέλο βασίστηκε σε δεδομένα επιβίωσης από τη δοκιμή CAPItello-291 (Καταληκτική Ημερομηνία Δεδομένων: 15 Αυγούστου 2022), εστιάζοντας στον πληθυσμό με τροποποιημένη οδό AKT, κάτι που ευθυγραμμίζεται με την αναμενόμενη κανονιστική ένδειξη για το carinasertib. Η προσέγγιση παρέκτασης ακολούθησε τις βέλτιστες πρακτικές για τη μοντελοποίηση επιβίωσης στην ογκολογία και τις μεθοδολογικές απαιτήσεις του ελληνικού πλαισίου HTA, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της προσαρμογής του μοντέλου, της κλινικής αξιοπιστίας και της διαφανούς αιτιολόγησης των παραμετρικών μορφών.

Επειδή το fulvestrant χρησιμεύει ως ο βραχίονας αναφοράς, τα παραμετρικά μοντέλα επιβίωσης προσαρμόστηκαν πρώτα στον βραχίονα εικονικού placebo + fulvestrant. Οι καμπύλες fulvestrant που προέκυψαν από την παρέκταση χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια ως αναφορά έναντι του οποίου εφαρμόστηκαν οι λόγοι κινδύνου (Hazard ratios, HRs) για τις θεραπείες carinasertib + fulvestrant και τις συγκριτικές θεραπείες. Αυτή η προσέγγιση διασφαλίζει εσωτερική συνέπεια και ευθυγράμμιση με τη συγκριτική δομή στοιχείων που χρησιμοποιείται στο παγκόσμιο μοντέλο.

Για την υποστήριξη μακροπρόθεσμων προβλέψεων πέραν της παρατηρούμενης παρακολούθησης, αξιολογήθηκαν αρκετές παραμετρικές συναρτήσεις. Τα ακόλουθα μοντέλα παρέκτασης βασικής περίπτωσης επιλέχθηκαν για τον πληθυσμό μετά την τροποποίηση του αναστολέα CDK4/6 με AKT:

- **Συνολική Επιβίωση (OS):** Κατανομή Weibull (Weibull distribution)
- **Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη (PFS):** Λογαριθμική κανονική κατανομή (Log-normal distribution)

Αυτά τα μοντέλα παρείχαν την καταλληλότερη ισορροπία μεταξύ της προσαρμογής στις παρατηρούμενες καμπύλες Kaplan-Meier (KM) και της κλινικά εύλογης μακροπρόθεσμης συμπεριφοράς.

Πιο ευέλικτα ή βαριάς ουράς μοντέλα (π.χ. log-logistic, generalised gamma) αποκλείστηκαν λόγω μη εύλογων μακροπρόθεσμων προβλέψεων.

Εκτιμήσεις συνολικής επιβίωσης (OS)

Δημιουργήθηκαν εκτιμήσεις συνολικής επιβίωσης (OS) για να υποστηρίξουν την ερμηνεία των καμπυλών επιβίωσης με παρέκταση (extrapolation) και να καταδείξουν την κλινική αξιοπιστία των μακροπρόθεσμων προβλέψεων. Χρησιμοποιήθηκαν οι παρατηρούμενες τιμές OS KM όπου ήταν διαθέσιμες. Πέρα από την παρατηρούμενη περίοδο, η επιβίωση με παρέκταση ελήφθη χρησιμοποιώντας το βασικό μοντέλο Weibull. Για το capivasertib + fulvestrant, το βασικό OS HR εφαρμόστηκε στην παρεκβαλλόμενη καμπύλη fulvestrant για να δημιουργηθούν μοντελοποιημένες πιθανότητες συνολικής επιβίωσης (OS).

Εκτιμήσεις επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)

Προέκυψαν εκτιμήσεις για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) για να συμπληρώσουν την ερμηνεία των καμπυλών που υπολογίστηκαν με παρέκταση. Η παρατηρούμενη καμπύλη PFS της fulvestrant KM από το CAPitello-291 χρησίμευσε ως βάση για την προσαρμογή του log-normal μοντέλου. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν εκτιμήσεις PFS που υπολογίστηκαν με παρέκταση για το fulvestrant. Για το capivasertib + fulvestrant, ο βασικός δείκτης PFS HR εφαρμόστηκε στην καμπύλη της fulvestrant, διασφαλίζοντας τη συνέπεια με τη σχετική επίδραση που παρατηρήθηκε στην υποομάδα που έλαβε την τροποποίηση του AKT μετά από CDK4/6i.

6.3.2 Υπολογισμός πιθανοτήτων μετάβασης

Οι πιθανότητες μετάβασης στο οικονομικό μοντέλο προέκυψαν χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση διαμερισμένης μοντελοποίησης επιβίωσης (Partitioned Survival Model, PSM), σύμφωνα με τις μεθόδους που εφαρμόζονται στο Παγκόσμιο CEM (Global Cost-Effectiveness Model). Σύμφωνα με αυτή τη δομή, οι ασθενείς καταλαμβάνουν μία από τις τρεις αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις υγείας σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή: χωρίς εξέλιξη της νόσου (PF), προοδευτική νόσο (PD) ή θάνατο. Οι μετακινήσεις μεταξύ των καταστάσεων υγείας καθορίζονται από τις υποκείμενες καμπύλες επιβίωσης PFS και OS και όχι από σαφείς πίνακες μετάβασης.

Οι καμπύλες PFS και OS για το capivasertib + fulvestrant στην βασική περίπτωση δημιουργούνται εφαρμόζοντας τους αντίστοιχους HR στις παραμετρικές καμπύλες της fulvestrant:

- PFS HR (capivasertib vs fulvestrant)
- OS HR (capivasertib vs fulvestrant)

Αυτό παράγει συναρτήσεις PFS(t) και OS(t) ειδικές για τη θεραπεία που διατηρούν τις ίδιες παραμετρικές μορφές που χρησιμοποιούνται στη βασική περίπτωση (log-normal για PFS, Weibull για OS), ενώ παράλληλα αντανakλούν το σχετικό θεραπευτικό όφελος του capivasertib.

Δεν εφαρμόζονται πρόσθετες δομικές υποθέσεις (π.χ., treatment waning, cure fractions, post-progression adjustments, or tunnel states) στη βασική περίπτωση.

Η ΕΔΤΦ επισημαίνει ότι σύμφωνα με τις αρχές του Drummond (Drummond, Michael E, and others, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*, Third Edition) προκύπτουν αβεβαιότητες εντός του περιγραφόμενου οικονομικού μοντέλου για τις πιθανότητες μετάβασης στην κατάσταση της υγείας.

- Δομική αβεβαιότητα (structural uncertainty) παρατηρείται λόγω της χρήσης ενός Μοντέλου Διαμερισμένης Επιβίωσης (Partitioned Survival Model, PSM) και του υπολογισμού της προοδευτικής νόσου ως η διαφορά μεταξύ της συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS), ενδεχομένως διαστρεβλώνοντας τη ροή των ασθενών, ωστόσο το υπόψη μοντέλο κρίνεται αποδεκτό δεδομένου ότι χρησιμοποιείται ευρέως στην ογκολογία.
- Αβεβαιότητα των παραμέτρων (parameter uncertainty) προκύπτει από την παρέκταση δεδομένων επιβίωσης για 20 χρόνια χρησιμοποιώντας παραμετρικές συναρτήσεις και την εφαρμογή σταθερών λόγων κινδύνου (HRs), οι οποίοι μπορεί να υπερεκτιμήσουν τα μακροπρόθεσμα οφέλη εάν οι κίνδυνοι είναι μη αναλογικοί. Κατά αντιστοιχία με την αντίστοιχη αξιολόγηση από το NICE πιθανόν μια χρονικά μεταβαλλόμενη ανάλυση να ήταν καταλληλότερη.
- Αβεβαιότητα ετερογένειας (heterogeneity uncertainty) υπάρχει καθώς οι πιθανότητες προκύπτουν για μια συγκεκριμένη υποομάδα (με τροποποίηση ΑΚΤ/με μετάλλαξη PIK3CA), όπου τα μικρότερα μεγέθη δειγμάτων αυξάνουν τα τυπικά σφάλματα HR.

6.3.3 Επισκόπηση της μέσης διάρκειας και του χρόνου θεραπείας που έχει μοντελοποιηθεί στην κατάσταση υγείας του μοντέλου

Το μοντέλο λειτουργεί με βάση ένα μηνιαίο μήκος κύκλου, το οποίο ευθυγραμμίζεται με τη συχνότητα χορήγησης θεραπείας, την παρακολούθηση της νόσου και τη συσσώρευση κόστους στο πλαίσιο του μεταστατικού καρκίνου του μαστού.

Ο χρόνος ως τη διακοπή της θεραπείας (Time to Treatment Discontinuation, TTD) ορίστηκε ίσος με την Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη (Progression-Free Survival, PFS) για όλες τις θεραπείες στη βασική περίπτωση, αντανakλώντας την κλινική πρακτική στην οποία η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την ακτινολογικά επιβεβαιωμένη εξέλιξη. Συνεπώς, το κόστος απόκτησης και χορήγησης φαρμάκων συσσωρεύεται μόνο όσο οι ασθενείς παραμένουν στην κατάσταση PF. Οι μέσες τιμές TTD που προκύπτουν από το μοντέλο αντανakλούν αυτήν την υπόθεση.

Για να αντικατοπτριστεί κατάλληλα η υποκείμενη θνησιμότητα που δεν σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού, ενσωματώθηκε η θνησιμότητα του γενικού πληθυσμού χρησιμοποιώντας πίνακες επιβίωσης ανά ηλικία και φύλο στην Ελλάδα από την Eurostat. Αυτά τα ποσοστά θνησιμότητας εφαρμόστηκαν σε όλα τα σκέλη θεραπείας κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρέκτασης, ανεξάρτητα από τις συναρτήσεις επιβίωσης ανά νόσο.

Επισημάνσεις ΕΔΤΦ

- Προκύπτει δομική αβεβαιότητα (structural uncertainty) λόγω της υπόθεσης ότι ο Χρόνος έως τη Διακοπή της Θεραπείας (Time to Treatment Discontinuation, TTD) ισούται με την Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη (Progression-Free Survival, PFS) και τους περιορισμούς του Μοντέλου Διαμερισμένης Επιβίωσης (Partitioned Survival Model). Η παραδοχή TTD=PFS δεν λαμβάνει υπόψη καταστάσεις όπως:
 - ο Θεραπεία Πέρα από την Εξέλιξη (Treatment Beyond Progression, TBP): Μερικοί ασθενείς συνεχίζουν τη θεραπεία (ειδικά ανοσοθεραπείες ή στοχευμένες θεραπείες) μετά την αρχική εξέλιξη, εάν εξακολουθούν να αποκομίζουν κλινικό όφελος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, TTD > PFS.
 - ο Τοξικότητα/Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Οι ασθενείς συχνά διακόπτουν τη θεραπεία πρόωρα λόγω παρενεργειών πριν καν προχωρήσει η ασθένειά τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, TTD < PFS.
 - ο Σταθερή Διάρκεια Θεραπείας: Εάν μια θεραπεία έχει καθορισμένο αριθμό κύκλων (π.χ., 6 μήνες χημειοθεραπείας), ο ασθενής μπορεί να ολοκληρώσει την αγωγή και να παραμείνει «χωρίς εξέλιξη» για μήνες μετά. Εδώ, TTD < PFS.

- Επιπλέον, προκύπτει αβεβαιότητα σχετικά με τη γενίκευση (uncertainty related to generalizability) κατά την εφαρμογή πινάκων ζωής ειδικών για την Ελλάδα σε έναν δυνητικά διαφορετικό πληθυσμό κλινικών δοκιμών, το οποίο γίνεται αποδεκτό κατά κοινή πρακτική.

6.4 Ποιότητα Ζωής που Σχετίζεται με την Υγεία (HRQoL)

Παρουσίαση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η χρησιμότητα της κατάστασης της υγείας για την οικονομική αξιολόγηση προέκυψε απευθείας από τα δεδομένα EQ-5D-5L που συλλέχθηκαν στη δοκιμή CAPItello-291. Τα ερωτηματολόγια EQ-5D-5L χορηγήθηκαν κατά την έναρξη και κάθε 4 εβδομάδες (± 3 ημέρες) μέχρι την PFS2. Η συμμόρφωση με το EQ-5D-5L ήταν υψηλή, με αξιολογήσιμα ερωτηματολόγια μετά την έναρξη διαθέσιμα για το 82,5% των ασθενών στο σκέλος capivasertib + fulvestrant και το 79,3% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + fulvestrant. Συνολικά, καταγράφηκαν 5.611 παρατηρήσεις EQ-5D-5L από 684 ασθενείς, εκ των οποίων οι 4.608 συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της PF και οι 1.003 μετά την PD.

Οι χαρτογραφημένες χρησιμότητες αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μικτών επιδράσεων (MMRM) στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT). Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα υποομάδας HRQoL (π.χ., μόνο με τροποποίηση AKT). Επομένως, το σύνολο δεδομένων ITT θεωρήθηκε κατάλληλο. Τα ελλείποντα δεδομένα EQ-5D αντιμετωπίστηκαν με βάση την υπόθεση απουσίας τυχαίας εμφάνισης (MAR) εντός του πλαισίου MMRM. Ελέγχθηκαν αρκετές προδιαγραφές μοντέλου. Το μοντέλο με μόνο την κατάσταση εξέλιξης της νόσου ως σταθερό αποτέλεσμα έδειξε την καλύτερη προσαρμογή (χαμηλότερο AIC), υποδεικνύοντας ότι η HRQoL διέφερε κυρίως μεταξύ των περιόδων πριν από την εξέλιξη και μετά την εξέλιξη.

Επισημάνσεις ΕΔΤΦ

- Σύμφωνα με τη μεθοδολογία που εφαρμόστηκε στο μοντέλο συλλέχθηκαν 1.003 παρατηρήσεις μετά την εξέλιξη της νόσου (PD). Αυτές είναι σημαντικά λιγότερες από τις 4.608 που συλλέχθηκαν ενώ η νόσος ήταν χωρίς εξέλιξη (progression-free, PF). Αυτή η απόκλιση συχνά οδηγεί σε μεγαλύτερη αβεβαιότητα στην τιμή χρησιμότητας μετά την εξέλιξη (post-progression utility value), η οποία αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στα lifetime models.
- Επιπλέον ενώ η συμμόρφωση ήταν περίπου 80%, το 20% που λείπει συχνά αντιπροσωπεύει ασθενείς που είναι πολύ άρρωστοι για να συμπληρώσουν φόρμες. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια "optimism bias", όπου το μοντέλο υπερεκτιμά τη μέση ποιότητα ζωής για τους πιο σοβαρούς ασθενείς.
- Στην ανάλυση αναφέρεται χρήση δεδομένων intention-to-treat (ITT) population επειδή δεν ήταν διαθέσιμα δεδομένα υποομάδας με τροποποιημένη AKT. Το γεγονός αυτό εισάγει μια επιπλέον αβεβαιότητα καθώς εάν το capivasertib έχει σημαντικά καλύτερη απόδοση στην υποομάδα με τροποποιημένη AKT (τον πληθυσμό-στόχο), η χρησιμότητα ITT μπορεί να μειώσει το όφελος. Αντίθετα, εάν η ομάδα με τροποποιημένη AKT έχει χειρότερα συμπτώματα κατά την έναρξη ή υψηλότερη τοξικότητα, η χρησιμότητα ITT θα μπορούσε να υπερεκτιμήσει την ποιότητα ζωής τους.
- Ο χειρισμός των ελλειπουσών δεδομένων μέσω MMRM (mixed-effects repeated measures model) στο πλαίσιο MAR (missing-at-random) υποθέτει ότι ο λόγος για τον οποίο λείπουν δεδομένα εξηγείται πλήρως από τα παρατηρούμενα δεδομένα (π.χ., προηγούμενες

βαθμολογίες). Οι ασθενείς συνήθως σταματούν να συμπληρώνουν φόρμες επειδή αισθάνονται πολύ άρρωστοι ή πλησιάζουν στο τέλος της ζωής τους. Αυτό συχνά οδηγεί σε **"Healthy Responder Bias"**, όπου η αναφερόμενη χρησιμότητα είναι τεχνητά υψηλή επειδή οι πιο άρρωστοι ασθενείς αποκλείστηκαν από το σύνολο δεδομένων.

- Η επιλογή του value index από το Ηνωμένο Βασίλειο (NICE) που χρησιμοποιήθηκε για τη μετατροπή των 5ψήφιων κωδικών σε βαθμολογίες utility values εισάγει επιπλέον αβεβαιότητα στο μοντέλο.
- Η ΕΔΤΦ αναγνώρισε τις παραπάνω αβεβαιότητες, αλλά αποδέχτηκε το βασικό σενάριο του ΚΑΚ λόγω έλλειψης μιας αξιόπιστης εναλλακτικής λύσης.

6.5 Χρήση Πόρων και Συναφή Κόστη

Κόστος απόκτησης φαρμάκων

Το κόστος απόκτησης φαρμάκων στο οικονομικό μοντέλο βασίστηκε στις προτεινόμενες τελικές τιμές των φαρμακευτικών προϊόντων που ανακοινώθηκαν πρόσφατα από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, εφαρμόζοντας τις υποχρεωτικές εκπτώσεις όπως ορίζονται από την ελληνική νομοθεσία περί τιμολόγησης. Οι προς τα κάτω προσαρμογές τιμών που προκύπτουν από την ετήσια νόμιμη διαδικασία ανατιμολόγησης φαρμάκων στην Ελλάδα δεν ελήφθησαν υπόψη, καθιστώντας τις εκτιμήσεις κόστους συντηρητικές.

Το κόστος απόκτησης φαρμάκων υπολογίστηκε σύμφωνα με τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα στην ΠΧΠ κάθε προϊόντος. Αυτή η υπόθεση είναι συνεπής με το παγκόσμιο οικονομικό μοντέλο, αντικατοπτρίζει την επισημασμένη δοσολογία για όλα τα σχήματα και αποφεύγει την εισαγωγή μη υποστηριζόμενης μεταβλητότητας στη χρήση δόσης. Δεν μοντελοποιήθηκε σπατάλη φαρμάκων, καθώς όλα τα προϊόντα παρέχονται σε σκεύασμα σταθερής δόσης για χορήγηση από το στόμα ή σε προγεμισμένες ενέσιμες μορφές χωρίς μερική απόρριψη του φιαλιδίου.

Κόστος χορήγησης φαρμάκων

Το κόστος χορήγησης εφαρμόστηκε ανάλογα με την οδό χορήγησης κάθε θεραπείας. Σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική, οι από του στόματος θεραπείες θεωρήθηκε ότι λαμβάνονται από τους ασθενείς στο σπίτι και επομένως δεν προέκυψε κόστος χορήγησης για το carinasertib.

Το fulvestrant χορηγείται ενδομυϊκά (IM). Σε αντίθεση με τις ενδοφλέβιες (IV) εγχύσεις, οι ενδομυϊκές ενέσεις χορηγούνται συνήθως σε εξωτερικό ιατρείο ογκολογίας χωρίς να επιβαρύνονται με ξεχωριστό τέλος διαχείρισης βάσει τιμολογίου. Συνεπώς, δεν εφαρμόστηκε συγκεκριμένο κόστος διαχείρισης για το fulvestrant στη βασική περίπτωση.

Κόστος Διαχείρισης και Παρακολούθησης Νοσημάτων

Η διαχείριση και η παρακολούθηση των ασθενειών με τη χρήση πόρων προσαρμόστηκαν στην τοπική κλινική πρακτική και ενσωματώθηκαν στο μοντέλο σύμφωνα με τις συχνότητες που αφορούν την κατάσταση υγείας.

Κόστος Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Συμβάντων

Το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων συμβάντων συμπεριλήφθηκε στην οικονομική αξιολόγηση για να καταγραφούν οι πόροι υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται με τη θεραπεία κλινικά σημαντικών τοξικοτήτων. Σύμφωνα με τα κλινικά στοιχεία από τη μελέτη CAPitello-291 και τις

συγκριτικές δοκιμές, μόνο ανεπιθύμητα συμβάντα Βαθμού ≥ 3 που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 2% των ασθενών ενσωματώθηκαν στην ανάλυση βασικής περίπτωσης.

Το μοναδιαίο κόστος για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών προήλθε αποκλειστικά από δημοσιευμένες ελληνικές μελέτες αξιολόγησης οικονομικών εκτιμήσεων, διασφαλίζοντας ότι οι εκτιμήσεις αντικατοπτρίζουν την πραγματική αξιοποίηση των πόρων και τα επίπεδα αποζημίωσης στο ελληνικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Όλα τα μοναδιαία κόστη των ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΕ) προσαρμόστηκαν σε τιμές του 2025 χρησιμοποιώντας τον Ελληνικό Δείκτη Τιμών Καταναλωτή.

Κόστος επακόλουθων θεραπειών (Subsequent Treatments)

Το κόστος των επακόλουθων θεραπειών συμπεριλήφθηκε στην οικονομική αξιολόγηση για να αντικατοπτρίζει τις συστηματικές θεραπείες που λαμβάνουν οι ασθενείς μετά την εξέλιξη της νόσου.

Κόστος Φροντίδας στο Τέλος της Ζωής

Το τέλος του κύκλου ζωής (End of Life, EoL) συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση για να καταγραφεί η χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την τελική φάση της προχωρημένης φροντίδας του καρκίνου. Το κόστος διαχείρισης του τέλους του κύκλου ζωής προήλθε από δημοσιευμένη ελληνική βιβλιογραφία, η οποία αναφέρει τη μέση δαπάνη υγειονομικής περίθαλψης που πραγματοποιήθηκε κατά τους τελευταίους μήνες ζωής για τους ογκολογικούς ασθενείς. Αυτή η εκτίμηση περιλαμβάνει την ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, τις παρηγορητικές υπηρεσίες, τα υποστηρικτικά φάρμακα και τη χρήση νοσοκομειακών πόρων που συνήθως απαιτείται στο τελικό στάδιο της νόσου.

Κόστος δοκιμών βιοδεικτών

Στο μοντέλο κόστους-αποτελεσματικότητας, ο έλεγχος βιοδεικτών συμπεριλήφθηκε ως εφάπαξ διαγνωστικό κόστος που εφαρμόστηκε κατά την έναρξη της θεραπείας μόνο για το carinasertib + fulvestrant. Όλοι οι ασθενείς θεωρείται ότι υποβάλλονται σε μία μόνο μοριακή εξέταση για τον προσδιορισμό της κατάστασης του όγκου AKT/PIK3CA/PTEN πριν από τη λήψη απόφασης για τη θεραπεία.

Επισημάνσεις ΕΔΤΦ

Στα μοντέλα κόστους-αποτελεσματικότητας στην ογκολογία, η Συνολική Επιβίωση (OS) συνήθως λειτουργεί ως «πολλαπλασιαστής» για όλα τα άλλα. Εάν αλλάξει η υπόθεση της OS, μεταβάλλεται ολόκληρη η κλίμακα του μοντέλου.

Αυτός είναι ο κύριος λόγος που η OS κυριαρχεί στην **Deterministic Sensitivity Analysis (DSA)**, ενώ τα κόστη και τα utilities φαίνονται σαν «background noise»:

Ο Πολλαπλασιαστής «Διάρκειας», (Duration Multiplier)

Το OS υπαγορεύει τον χρονικό ορίζοντα κατά τον οποίο ο κάθε ασθενής συσσωρεύει τόσο το κόστος όσο και τα οφέλη.

Επιπτώσεις Προεξόφλησης, Discounting Effects

Σε ένα μοντέλο διάρκειας ζωής (π.χ., 20 έτη), το Επιτόκιο Προεξόφλησης (3,5%) αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Μικρές αλλαγές στην «ουρά» του OS επηρεάζονται από τα έτη προεξόφλησης, δημιουργώντας υψηλή ευαισθησία στην Καθαρή Παρούσα Αξία (NPV) των κερδών υγείας (health gains).

7. Ανάλυση Επιπτώσεων Προϋπολογισμού

Διεξήχθη Ανάλυση Επιπτώσεων Προϋπολογισμού (Budget Impact Analysis, BIA) για την εκτίμηση του οικονομικού αντίκτυπου της αποζημίωσης του carbinasertib σε συνδυασμό με fulvestrant για ενήλικες ασθενείς με HR+/HER2- τοπικά aBC μετά από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα ενδοκρινικό σχήμα. Η BIA πραγματοποιήθηκε από την οπτική γωνία του Έλληνα τρίτου πληρωτή και σε ορίζοντα πενταετίας, σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις HTA.

7.1. Έλεγχος παραμέτρων οικονομικών μοντέλων

Σύμφωνα με την Έκθεση Κλινικής Αξιολόγησης της ΕΑΑΦΑΧ και της σχετικής ταξινόμησης της παρέμβασης ως προς την προστιθέμενη θεραπευτική αξία ανά PICO και ανά θεραπεία σύγκρισης, η ΕΑΑΦΑΧ, κατέδειξε ότι η παρέμβαση κατατάσσεται στην κατηγορία ελάχιστης προστιθέμενης θεραπευτικής αξίας (minor, IV) μόνο ως προς τον συγκριτή «μονοθεραπεία fulvestrant» στο PICO 2, ενώ ως προς τους λοιπούς συγκριτές δεν παρουσίασε προστιθέμενη θεραπευτική αξία (no improvement, V).

Λαμβάνοντας υπόψη τις διαδικασίες που περιγράφονται στο πλαίσιο του «Economic Assessment and other considerations – Pilot training», για τις θεραπείες που κατατάσσονται στην κατηγορία V, εφαρμόζεται προσέγγιση ελαχιστοποίησης κόστους (cost-minimization approach) ενώ για θεραπείες που κατατάσσονται στην κατηγορία IV εφαρμόζεται ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis). Συνεπώς ως προς τον συγκριτή «μονοθεραπεία fulvestrant» που αφορά στο PICO 2, ελέγχθηκε το μοντέλο κόστους- αποτελεσματικότητας που έχει καταθέσει ο ΚΑΚ, ενώ ως προς τους λοιπούς συγκριτές εφαρμόστηκε η προσέγγιση της ελαχιστοποίησης του κόστους.

Τόσο ο ICER που προκύπτει από την ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας όσο και οι επιπτώσεις στον προϋπολογισμό από τις παραπάνω αναλύσεις δεν μπορούν να αναφερθούν για λόγους εμπιστευτικότητας ωστόσο με βάση το Εγχειρίδιο του NICE για τις αξιολογήσεις τεχνολογιών υγείας σημειώνεται ότι, πάνω από έναν εύλογο δείκτη σταδιακής αποδοτικότητας κόστους (ICER) ανά QALY που αποκτήθηκε, η απόφαση σχετικά με την αποδοχή μιας τεχνολογίας ως αποτελεσματικής χρήσης των πόρων λαμβάνει υπόψη τον βαθμό βεβαιότητας γύρω από τον ICER.

Η ΕΔΤΦ είναι πιο επιφυλακτική όσον αφορά τη σύσταση μιας τεχνολογίας εάν είναι λιγότερο σίγουρη για το ICER που παρουσιάζεται, λαμβάνει δε υπόψη και άλλες πτυχές, συμπεριλαμβανομένων των μη καταγεγραμμένων οφελών για την υγεία. Στην συγκεκριμένη αξιολόγηση η ΕΔΤΦ εκτίμησε την υψηλή ανεκπλήρωτη ανάγκη των ατόμων με HR-θετικό και HER2-αρνητικό προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Αναγνώρισε επίσης ότι το carbinasertib είναι μια καινοτόμος θεραπεία που οι κλινικοί εμπειρογνώμονες θεώρησαν ως μια αλλαγή στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού με αλλοιώσεις PIK3CA, AKT1 ή PTEN.

8. Άλλοι παράγοντες

Πέρα από τα κλινικά και οικονομικά στοιχεία, η αξιολόγηση διερεύνησε τους ευρύτερα ηθικούς, νομικούς, κοινωνικούς, σκοπιμότητας και οργανωτικούς παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν την εφαρμογή του carbinasertib στην Ελλάδα. Αυτές οι απόψεις βοηθούν στην κατανόηση του πιθανού αντίκτυπου της εισαγωγής ή μη εισαγωγής της συγκεκριμένης τεχνολογίας στο ελληνικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα βασικά σημεία σε κάθε τομέα, ακολουθώντας τη δομή που προτείνεται από τις μεθοδολογικές οδηγίες του HTA.

Άλλοι παράγοντες σχετικά με την εφαρμογή του carinasertib στην Ελλάδα

Τομέας	Παράγοντες
Ηθικός	Η υιοθέτηση του carinasertib παρέχει μια πρόσθετη επιλογή με κλινικά σημαντικό όφελος για ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου μετά από αναστολείς CDK4/6, βελτιώνοντας ενδεχομένως την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Η μη υιοθέτηση μπορεί να περιορίσει την πρόσβαση σε μια αποτελεσματική θεραπεία. Οι πιθανές βλάβες σχετίζονται κυρίως με την τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία και τον κίνδυνο ορισμένοι ασθενείς να μην αποκομίσουν όφελος παρά το αυξημένο κόστος. Συνολικά, δεν αναμένονται συγκεκριμένες ηθικές ανησυχίες για τους επαγγελματίες υγείας ή την κοινωνία πέρα από τη συνήθη ισορροπία μεταξύ οφέλους, κινδύνου και χρήσης πόρων στην ογκολογία.
Νομικός	Το φαρμακευτικό προϊόν εμπίπτει στους ισχύοντες ελληνικούς κανόνες και κανονισμούς σχετικά με την αποζημίωση των ογκολογικών φαρμάκων και των θεραπειών που βασίζονται σε βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένης της παροχής και χρήσης μοριακής διαγνωστικής αποκλειστικά σε νοσοκομεία. Δεν απαιτούνται αλλαγές στη νομοθεσία και η εφαρμογή τους δεν αναμένεται να έρχεται σε αντίθεση με τα ισχύοντα κανονιστικά πλαίσια.
Κοινωνικός	Οι ασθενείς σε απομακρυσμένες ή αγροτικές περιοχές ή σε νησιά ενδέχεται να έχουν πιο περιορισμένη πρόσβαση σε εξετάσεις και εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα, γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει την πρόσβαση στο carinasertib σε σύγκριση με τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μεγάλα αστικά νοσοκομεία. Τα οικονομικά εμπόδια είναι ελάχιστα, επειδή τα ογκολογικά φάρμακα των νοσοκομείων αποζημιώνονται χωρίς συμπληρωμή. Ωστόσο, οργανωτικοί ή γεωγραφικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάσουν την ισότιμη πρόσβαση. Δεν αναμένονται συγκεκριμένα πολιτισμικά εμπόδια.
Σκοπιμότητα	Το carinasertib χορηγείται από το στόμα σε συνδυασμό με ενδομυϊκό fulvestrant, χωρίς να απαιτούνται πρόσθετες εγκαταστάσεις, εξοπλισμός ή εξειδικευμένο προσωπικό πέρα από την τρέχουσα πρακτική. Η παρακολούθηση και η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοιες με τις υπάρχουσες στοχευμένες θεραπείες και μπορούν να αντιμετωπιστούν εντός των τρεχόντων πληροφοριακών συστημάτων. Οι απαιτήσεις δεν διαφέρουν ουσιαστικά από τα συγκριτικά φάρμακα και το σχήμα αναμένεται να είναι αποδεκτό τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους επαγγελματίες υγείας, δεδομένης της εξοικείωσης με άλλες ενδοκρινικές θεραπείες.
Οργανωτικός	Η εφαρμογή δεν αναμένεται να διαταράξει τις καθιερωμένες οδούς φροντίδας στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η κύρια οργανωτική συνέπεια είναι η ανάγκη διασφάλισης επαρκούς ικανότητας μοριακών εξετάσεων (AKT/PIK3CA/PTEN) και συντονισμού μεταξύ των υπηρεσιών ογκολογίας και παθολογίας. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει ορισμένες προκλήσεις διαχείρισης σε κέντρα με περιορισμένη διαγνωστική υποδομή, αλλά προσφέρει επίσης μια ευκαιρία για την ενίσχυση των υπηρεσιών ογκολογίας ακριβείας ευρύτερα εντός του συστήματος υγείας.

9. Τελικό συμπέρασμα

Λαμβάνοντας υπόψη:

- την πτωχή πρόγνωση του προχωρημένου / μεταστατικού καρκίνου του μαστού (ΚΜ) και την σωματική, ανθρωπιστική και οικονομική επιβάρυνση που προκαλεί στους ασθενείς,
- τις περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές που υφίστανται για τον συγκεκριμένο υποπληθυσμό των ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΚΜ, με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα PIK3CA/AKT1/PTEN, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία,
- τα δεδομένα από την βασική ρυθμιστική μελέτη CAPItello-291, που καταδεικνύει στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS για το capivasertib + fulvestrant έναντι fulvestrant 500 mg στον βιοδεικτικά επιλεγμένο πληθυσμό, απουσία όμως ώριμων και οριστικών δεδομένων OS κατά τον χρόνο της αξιολόγησης, και με λιγότερο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας,
- την απουσία διακριτών, επαρκών κλινικών δεδομένων που να επιτρέπουν την αυτοτελή αξιολόγηση και την τεκμηριωμένη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του capivasertib ειδικά για τον πληθυσμό των προ-/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών (PICO 1),
- την απουσία άμεσων συγκριτικών μελετών για τους ασθενείς με μετάλλαξη PIK3CA (PICO 3),
- τους μεθοδολογικούς περιορισμούς που εμπεριέχει η έμμεση συγκριτική μελέτη που κατατέθηκε ITC για τους υποπληθυσμούς στο PICO 3, η ΕΑΑΦΑΧ εισηγείται ότι για το capivasertib + fulvestrant προκύπτει:

1) χαμηλό πραγματικό κλινικό όφελος και με ελάχιστη προστιθέμενη θεραπευτική αξία έναντι fulvestrant, μόνο για τις μετεμμηνοπαυσιακές ενήλικες ασθενείς με ER+/HER2- τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΚΜ, με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα PIK3CA/AKT1/PTEN,

2) χαμηλό πραγματικό κλινικό όφελος χωρίς προστιθέμενη θεραπευτική αξία έναντι alpelisib + fulvestrant στους ενήλικες ασθενείς με ER+/HER2- τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΚΜ, με μετάλλαξη PIK3CA,

Εντός δύο (2) ετών, ο ΚΑΚ υποχρεούται να προσκομίσει για το φαρμακευτικό προϊόν νεότερα δεδομένα κλινικών μελετών και δεδομένα χρήσης σε πραγματικές συνθήκες όσον αφορά την συνολική επιβίωση και την ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού.