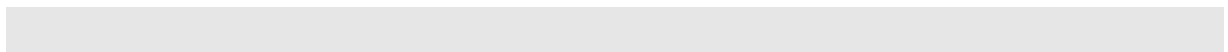




**Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego
w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego,
hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.**

Przegląd systematyczny badań klinicznych.





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

EGIS Pharmaceutical PLC (Węgry)

ul. 17 Stycznia 45D

02-146 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa

os. Mozarta 1/29; 31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com;

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez EGIS Pharmaceutical PLC (Węgry)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	5
Kluczowe informacje z analizy klinicznej	9
Streszczenie	12
1. Cel wykonania analizy klinicznej	27
2. Metody wykonania analizy klinicznej	28
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	28
2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	30
2.4. Kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego	31
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	32
2.6. Selekcja informacji	33
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych.....	34
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej	35
2.9. Synteza danych.....	36
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	38
3.1. Opis problemu zdrowotnego.....	38
3.2. Populacja	42
3.3. Interwencja	42
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory	42
3.5. Efekty zdrowotne	44
4. Przegląd medycznych baz danych	46
4.1. Wstęp	46
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	46
5. Analiza kliniczna stosowania letrozolu (Etruzil®) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym oraz rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie	49
5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie	49
5.2. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do anastrozolu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie	139
5.3. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do anastrozolu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie pośrednie	140
5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie.....	142

6. Badania o niższej wiarygodności	247
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	248
7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raporty o działaniach niepożądanych	248
7.2. Badania o niższej wiarygodności, przeglądy do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	257
7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	277
8. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i meta-analizy)	280
9. Dyskusja	283
10. Ograniczenia analizy klinicznej	295
11. Wnioski końcowe.....	298
12. Bibliografia	304
13. Spis tabel i schematów	339
14. Aneks.....	352
14.1. Przegląd medycznych baz danych	352
14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	377
14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	402
14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: letrozol vs anastrozol.....	409
14.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (<i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.....	418
14.6. Badania nieopublikowane dotyczące stosowania letrozolu	427
14.7. Opracowania wtórne.....	432
14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie	476
14.9. Ocena włączonych badań w skali <i>Jadad</i>	490
14.10. Analiza wyników w skali GRADE	492
14.11. Tabele pomocnicze	498

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
ACOSOG	ang. <i>American College of Surgeons Oncology Group</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z anastrozolem w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie
AD	ang. <i>Absolute Difference</i> ; Różnica bezwzględna
ALIQUOT	ang. <i>Anastrozole versus Letrozole: investigation into Quality Life and Tolerability</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z anastrozolem w pierwszym rzucie leczenia uzupełniającego oraz przedłużonego leczenia uzupełniającego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATAC	ang. <i>Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie anastrozolu z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie
BCSS	ang. <i>Breast Cancer Specific Survival</i> ; Przeżycie pacjentek z rakiem piersi
BCT	ang. <i>Breast Conserving Surgery</i> ; Zabieg chirurgiczny oszczędzający pierś
BIG 1-98	ang. <i>Breast International Group</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie
CBCFS	ang. <i>Contralateral Breast Cancer Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od wystąpienia raka drugiej piersi
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center of Reviews and Dissemination</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych, ekonomicznych oraz ocen technologii medycznych
DDFS	ang. <i>Distant Disease Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od odległego nawrotu choroby
DFS	ang. <i>Disease Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby nowotworowej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Słownik haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ER	ang. <i>Estrogen Receptor</i> ; Receptor estrogenu
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FACE	ang. <i>The Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z anastrozolem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
FSH	ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> ; Hormon folikulotropowy
GnRH	ang. <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> ; Hormon gonadoliberyna
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor – 2</i> ; Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Iloraz hazardów, hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IMPACT	ang. <i>The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie anastrozolu z tamoksyfenem w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IPCW	ang. <i>Inverse Probability of Censoring Weighted</i> ; Metoda analizy statystycznej
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LH	ang. <i>Luteinizing Hormone</i> ; Hormon luteinotropowy
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Meta-analiza sieciowa
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Narodowy Instytut Raka, dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NCIC CTG MA. 17	ang. <i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
NCI CTI	ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> ; Kryteria toksyczności według klasyfikacji Narodowego Instytutu Raka
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu, w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Niesklasyfikowany
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
P	ang. <i>P value</i> ; Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans; iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie z danym czynnikiem i szansy wystąpienia tego stanu w grupie bez tego czynnika
PgR	ang. <i>Progesterone Receptor</i> ; Receptor progesterone
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik, badanie
PROACT	ang. <i>The PreOperative 'Arimidex' Compared with Tamoxifen</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie anastrozolu z tamoksyfenem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie
PUO	Polska Unia Onkologii
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SDFS	ang. <i>Systemic Disease Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby systemowej
SEER	ang. <i>Surveillance Epidemiology and End Results</i> ; Program <i>National Cancer Institute</i> , jest źródłem informacji na temat zachorowań, śmiertelności, przeżycia na raka w Stanach Zjednoczonych

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SERM	ang. <i>Selective estrogen receptor modulator</i> ; Selektywne modulatory receptora estrogenowego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytucznych
TARGET	ang. <i>Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie anastrozolu z tamoksyfenem w leczeniu pierwszego rzutu, hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie
TNM	ang. <i>Tumor, Nodes, Metastasis; Classification of Malignant Tumours</i> ; System oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TTDM	ang. <i>Time To Distant Metastases</i> ; Czas do wystąpienia odległych przerzutów
TTDR	ang. <i>Time To Distant Recurrence</i> ; Czas do wystąpienia odległego nawrotu choroby
TTR	ang. <i>Time To Recurrence</i> ; Czas do wystąpienia nawrotu choroby
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>Ultrasonography</i> ; Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie w porównaniu do stosowanych w tym wskazaniu: anastrozolu i tamoksyfenu oraz w porównaniu do placebo w przedłużonym (rozszerzonym) leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [723], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration*[724].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów: anastrozolu, tamoksyfenu (w przypadku podstawowego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu) oraz placebo (w przypadku rozszerzonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu; tzw. sekwencji późnej [747]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie w porównaniu do stosowanych w tym wskazaniu anastrozolu i tamoksyfenu oraz w porównaniu do placebo w przedłużonym (rozszerzonym) leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat.

[REDACTED]

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkaset publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 256 publikacji; odnaleziono łącznie: 3 randomizowane badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie: badanie o akronimie BIG 1-98 [1]-[37], badanie o akronimie FACE [38]-[42] i badanie o akronimie NCIC CTG MA. 17 [106]-[138], 30 referencji będących badaniami nieopublikowanymi (w toku, z trwającą rekrutacją, lub zakończonych ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [139]-[168], 48 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [169]-[216] oraz 44 opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy) [217]-[260] uwzględniające letrozol w leczeniu uzupełniającym (podstawowym lub rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.

Wyniki:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne umożliwiające **bezpośrednie porównanie letrozolu z tamoksyfenem** - badanie o akronimie BIG 1-98 [1]-[37] i 1 randomizowane badanie kliniczne pozwalające na **bezpośrednie porównanie letrozolu z anastrozolem** - badanie o akronimie FACE [38]-[42], dotyczące leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we

wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie; dodatkowo zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne pozwalające na **bezpośrednie porównanie letrozolu z placebo** – badanie o akronimie NCIC CTG MA. 17 [106]-[138], dotyczące przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które zakończyły około 5-letnią terapię tamoksyfenem;

- ze względu na brak opublikowanych wyników badania klinicznego o akronimie FACE [38]-[42], które wciąż jest w trakcie realizacji, podjęto próbę przeprowadzenia **porównania pośredniego między letrozolem i anastrozolem** poprzez wspólny komparator (tamoksyfen), jednak w ramach przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia takiego porównania.**

Letrozol vs tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie letrozolu w dawce 2,5 mg/dobę z tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę w analizowanym wskazaniu: badanie o akronimie BIG 1-98 [1]-[37].

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Letrozol vs placebo przedłużonym (rozszerzonym) leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania w kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące letrozol w dawce 2,5 mg/dobę z placebo- badanie o akronimie NCIC CTG MA. 17[106]-[138] stosowane w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które zakończyły około 5-letnią terapię tamoksyfenem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

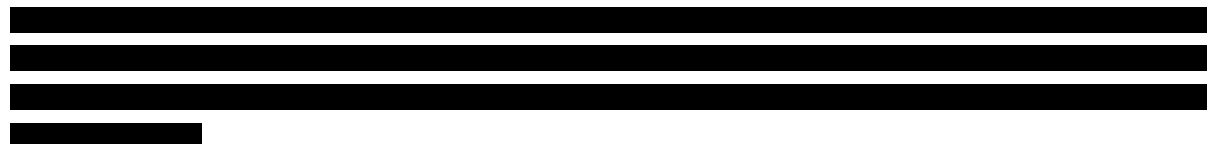
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Podawanie letrozolu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie jest bardziej skuteczne w porównaniu do tamoksyfenu, uznawanego dotychczas za złoty standard w terapii raka piersi oraz w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat. Warto również podkreślić, że wyniki analiz wskazują, iż leczenie letrozolem zmniejsza ryzyko nawrotu choroby u pacjentek z przerzutami do wielu węzłów chłonnych, z dużymi guzami oraz z naciekaniem naczyń krwionośnych guza. Ponadto, wśród dotychczas stosowanych leków letrozol wyróżnia akceptowalny profil bezpieczeństwa, ze względu na dużą selektywność jego działania. Zatem, stosowanie letrozolu może istotnie zwiększyć szansę na skuteczne leczenie uzupełniające (podstawowe oraz rozszerzone) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, przewyższające potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych (które w dużej mierze mogą być naturalną konsekwencją przejścia menopauzy i związanego z tym spadku stężenia estrogenów, a którym można przeciwdziałać stosując m.in. dodatkowe leczenie lub zmianę stylu życia).

1. Cel wykonania analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Etruzil® (letrozol):

- w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie w porównaniu do stosowanych w tym wskazaniu anastrozolu i tamoksyfenu (leczenie uzupełniające podstawowe),
- w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat, w porównaniu do placebo (leczenie uzupełniające rozszerzone; tzw. sekwencja późna [747]).

Analiza kliniczna została opracowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny - firmę EGIS Pharmaceutical PLC (Węgry) o finansowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w wyżej wymienionych wskazaniach ze środków publicznych w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych.

2. Metody wykonania analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009[723], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [724].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji (I), komparatorów (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS,
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy.

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne

badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [723], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (SŁ, NW). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Reading*) i Emtree (*Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*,
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- *European Society of Medical Oncology* (ESMO).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Data ostatniego wyszukania: bazy *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* – 21.01.2012 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom wtórnym oraz dyskusji wyników. Opracowania wtórne w postaci przeglądów

systematycznych oraz meta-analiz przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań naukowych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania projektowano metodą ciągów próbek korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (SŁ, NW). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (listaw Aneksieniniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych opracowań pierwotnych i wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Data ostatniego wyszukiwania: bazy *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* – 21.01.2012 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA,
- URPL,
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (SŁ, NW). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciejPK). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami QUOROM przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne). W analizie uwzględniono badania, w których analizowana interwencja stosowana była jako terapia uzupełniająca (podstawowa oraz

rozszerzona) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [723].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (SŁ, NW) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularze ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przeważiczy badanie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u którego wystąpił,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego wraz z podaniem przedziału ufności (95%CI).

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [725].

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki dotyczące podawania leku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

2.9. Synteza danych



- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdz. 2 – Problem zdrowotny w kontekście klinicznym) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [726].

3.1. Opis problemu zdrowotnego

Rak piersi jest jednym z poważniejszych problemów zdrowotnych. Wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Należy do najczęstszych nowotworów złośliwych diagnozowanych u kobiet w krajach rozwiniętych i stanowi główną przyczynę zgonów kobiet między 25 a 60 rokiem życia [758].

Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją zaprezentowaną przez *National Cancer Institute* (NCI) z 2009 roku wyróżnić można pięć grup histologicznych raka piersi: przewodowy, zrazikowy, sutka, niezróżnicowany i niesklasyfikowany (ang. *not otherwise specified, NOS*) [754]. Najczęstszym typem nowotworu jest rak przewodowy naciekający (70-80%), następnie rak zrazikowy (10-15%), inne rzadkie typy nowotworu występują w 5-10% przypadków [756].

Do oceny stopnia zaawansowania raka piersi stosuje się anatomiczną klasyfikację TNM.

Międzynarodowy System Klasyfikacji zaawansowania raka piersi TNM uwzględnia 3 elementy: guz pierwotny T (*tumor*), węzły chłonne N (*nodus*), przerzuty odległe M (*metastases*) [762], [772]. Klasyfikacja TNM stanowi podstawę podziału klinicznego na stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi (ang. *staging*) określając przy użyciu skali numerycznej stopień zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu. Ocena zależy od charakterystyki poszczególnych cech w klasyfikacji TNM i ma znaczenie w wyborze metody leczenia choroby, a szczególnie w kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego.

W celach terapeutycznych w praktyce klinicznej stosuje się następujący podział raka piersi według stopnia zaawansowania:

- przedinwazyjny rak piersi (stopień 0):
 - przewodowy rak piersi *in situ* – DCIS,
 - zrazikowy rak piersi *in situ* – LCIS,
- inwazyjny rak piersi o zaawansowaniu miejscowo–regionalnym:
 - **operacyjny (stopień I, II i część chorych w stopniu IIIA),**
 - nieoperacyjny (część pacjentek w stopniu IIIA i wszystkie chore w stopniu IIIB),

- uogólniony (rozsiały) rak piersi (stopień IV) [759], [767].

Do celów terapeutycznych wśród ogółu chorych **w stopniu zaawansowania IIIA wyróżnia się chore w stadium „pierwotnie operacyjnym” (T3N0–1M0)** oraz „pierwotnie nieoperacyjnym” (T4N0–2M0, w tym „rak zapalny” lub każde TN2M0)[759].

Operacyjny rak piersi obejmuje stadium I, II oraz niepełne stadium IIIA według klasyfikacji TNM[759], [767], tj.:

- stadium IA:
 - T1a (guz o średnicy do powyżej 0,1 cm, ale nie powyżej 0,5 cm), N0 (brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych), M0 (brak przerzutów odległych),
- stadium IB:
 - T0 (brak cech guza pierwotnego), N1mi (mikroprzerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi), M0 (brak przerzutów odległych),
 - T1^a (T1 zawiera T1mi; guz o średnicy większej lub równej 2 cm), N1mi (mikroprzerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi), M0 (brak przerzutów odległych),
- stadium IIA:
 - T0 (brak cech guza pierwotnego), N1^b (bez T0 i T1, którym towarzyszą mikroprzerzuty w węzłach chłonnych; przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi), M0 (brak przerzutów odległych),
 - T1^a (T1 zawiera T1mi; guz o średnicy większej lub równej 2 cm), N1^b (bez T0 i T1, którym towarzyszą mikroprzerzuty w węzłach chłonnych; przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi), M0 (brak przerzutów odległych),
 - T2 (guz o największym wymiarze powyżej 2,0 cm, ale nie powyżej 5,0 cm), N0 (brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych), M0 (brak przerzutów odległych),
- stadium IIB:
 - T2 (guz o największym wymiarze powyżej 2,0 cm, ale nie powyżej 5,0 cm), N1 (przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza), M0 (brak przerzutów odległych),
 - T3 (guz o największym wymiarze powyżej 5,0 cm), N0 (brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych), M0 (brak przerzutów odległych),
- stadium IIIA:
 - T3 (guz o największym wymiarze powyżej 5,0 cm), N1 (przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza), M0 (brak przerzutów odległych)[751], [762].

Epidemiologia raka piersi

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Jest również przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. W ciągu ostatnich trzech dekad notuje się gwałtowny wzrost zachorowalności na raka piersi [759], [760]. Polska należy do krajów o średnim współczynniku zachorowalności na raka piersi (30/100 000) [748]. Jednak ze względu na fakt, że ponad 50% nowo rozpoznanych przypadków to stadia zaawansowane, przeżycia 5-letnie należą do niskich [758]. Jedynie 1/3 pacjentek można leczyć operacyjnie – pozostałe rozpoznania są stawiane zbyt późno [748].

Według danych Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Słodowskiej–Curie z 2008 roku nowotwory piersi zajmują pierwsze miejsce wśród zachorowań na nowotwory u kobiet (22,2%). Ponadto, w 2008 roku raka piersi rozpoznano u ponad 14 500 kobiet. Nowotwory piersi powodują 13% zgonów nowotworowych (ponad 5 300 zgonów, druga przyczyna zgonu po raku płuca). W 2008 roku większość nowotworów piersi (57%) wystąpiła w grupie kobiet w wieku 50-69 lat [760].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwór złośliwy piersi w Polsce w populacji kobiet w 2009 roku wyniósł 50,4 na 100 000 osób, co daje 15 752 nowych przypadków zachorowania według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii. Liczba zgonów w 2009 roku z powodu nowotworu złośliwego piersi w populacji kobiet wyniosła 5 242, a standaryzowany współczynnik umieralności 14,1 na 100 000 osób [741].

W oparciu o dane *Cancer Research UK* wysoka zachorowalność na raka piersi występuje w Europie Zachodniej, Australii/Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i północnej Europie. Z kolei średnia zachorowalność w Ameryce Południowej i Europie Południowej, a niska w krajach azjatyckich, Dalekiego Wschodu i Afryce [742].

Według danych programu SEER (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*) w 2011 roku w Stanach Zjednoczonych u 230 480 kobiet zdiagnozowano raka piersi, a 39 520 zmarło z powodu tego schorzenia. Współczynnik zachorowalności na raka piersi wyniósł 124,0/100 000 osób, a współczynnik umieralności z jego powodu 23,5/100 000 [743].

Rokowanie

Rak piersi rozwija się z komórek nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu piersiowego; komórki nowotworowe przez naczynia limfatyczne dostają się do okolicznych węzłów chłonnych tworząc przerzuty do węzłów: pod pachą, podobojczykowych, nadobojczykowych oraz przymostkowych. Równocześnie ze wzrostem guza pierwotnego w obrębie piersi mogą powstawać przerzuty drogą krwionośną do narządów odległych, najczęściej: kości, płuc, wątroby, mózgu [744].

Szansa wyleczenia raka o średnicy 5 cm wynosi 50%, podczas gdy raka o średnicy 1 cm ponad 80%. W krajach, w których dostępne są nowoczesne metody diagnostyczne, przeżycia chorych na raka piersi przekraczają 80% i sięgają 90%. W sytuacji, gdy są one niedostępne, odsetek chorych, u których rak piersi rozpoznawany jest w stadium umożliwiającym wyleczenie, nie przekracza 50% [755].

Zgromadzone dowody epidemiologiczne, kliniczne i eksperymentalne jednoznacznie wskazują na udział estrogenów w patogenezie raka piersi [746]. U około 60% chorych stwierdza się receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR), a u około 20% tylko jeden z receptorów. Brak receptorów obserwuje się u pozostałych 20% chorych. Guzy z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+) charakteryzują się wolniejszym wzrostem i są związane z lepszym rokowaniem. W przypadku występowania receptorów ER i PgR oraz stwierdzenia wysokiej zawartości obu receptorów, odpowiedź na leczenie hormonalne wynosi około 80%. U chorych, u których brak jest tych receptorów szansę na uzyskanie remisji może osiągnąć mniej niż 10% leczonych. U kobiet z obecnością receptorów HER2 w tkance nowotworu piersi obserwuje się bardzo agresywny przebieg choroby [753].

Leczenie

W zależności od typu nowotworu i stadium zaawansowania klinicznego w przypadku raka piersi stosuje się leczenie operacyjne, radioterapię, leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia) lub leczenie celowane [750]. Największe znaczenie przy wyborze metody leczenia ma określenie, czy mamy do czynienia z czystą postacią raka przedinwazyjnego, czy z rakiem inwazyjnym.

Zabieg chirurgiczny jest podstawową metodą leczenia raka piersi. Stosuje się dwie metody leczenia: mastektomię, polegającą na amputacji raka piersi wraz z układem chłonnym pachy lub zabieg oszczędzający (*Breast-conserving therapy* – BCT) polegający na wycięciu guza w granicach zdrowych tkanek, wycięciu układu chłonnego pachy oraz napromienianiu raka piersi [757].

Hormonoterapia raka piersi obejmuje: selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM (tamoksyfen, toremifen, fulwestrant), inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol, steroidowe – eksemestan), analogi gonadoliberyny [GnRH (goserelina, leuprolid)], progestageny (megestrol, medroksyprogesteron) [745]. W doborze metody leczenia raka piersi w odniesieniu do leczenia hormonalnego stosuje się ocenę ekspresji receptorów steroidowych [749]. U chorych z guzami wykazującymi silną ekspresję receptorów steroidowych hormonoterapia pozwala na osiągnięcie wyników zbliżonych do chemioterapii [752], [767].

Wytyczne praktyki klinicznej

Zarówno polskie wytyczne praktyki klinicznej: Polskiej Unii Onkologii (PUO), jak również zagraniczne wytyczne: *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Scottish Intercollegiate Guidelines*

Network(SIGN), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Cancer Institute (NCI), Alberta Health Services, Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cancer Care Ontario (CCO), National Institute of Clinical Excellence (NICE) **rekomendują stosowanie inhibitorów aromatazy lub tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie**[759], [761], [762], [763], [764], [765], [766], [773], [774], [775].

3.2. Populacja

Analizowaną populacją docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (letrozol, Etruzil®), będą stanowały kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania [169]. Wczesne stadium zaawansowania raka piersi zdefiniowano jako „pierwotnie operacyjny rak piersi” według definicji zaleceń PUO [stopień I, II i część chorych w stopniu IIIA; T3N0-1M0] [759] i rejestracyjnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Etruzil® [badanie o akronimie BIG 1-98 [1]-[37] oraz badanie o akronimie NCIC CTG MA.17 [106]-[138].

3.3. Interwencja

Analizowaną interwencją jest zastosowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz w przedłużonym (rozszerzonym) leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji – Etruzil® (letrozol), (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania.

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia uzupełniającego (podstawowego oraz rozszerzonego) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, istotne z klinicznego punktu widzenia:

- przeżycie wolne od choroby nowotworowej (ang. *disease free survival; DFS*),
- przeżycie wolne od choroby systemowej (ang. *systemic disease free survival; SDFS*),
- czas do nawrotu choroby (ang. *time to recurrence; TTR*),
- czas do odległego nawrotu choroby (ang. *time to distant recurrence; TTDR*),
- przeżycie wolne od raka drugiej piersi (ang. *contralateral breast cancer free survival; CBCFS*),
- przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (ang. *distant disease free survival; DDFS*)
- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival; OS*),
- odsetek zgonów,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poważnych działań niepożądanych,
- rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych,
- wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

[Redacted text block]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted bullet point]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

№	Opis badania	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek
1	[Redacted]						
2	[Redacted]						
3	[Redacted]						
4	[Redacted]						
5	[Redacted]						
6	[Redacted]						
7	[Redacted]						
8	[Redacted]						
9	[Redacted]						
10	[Redacted]						
11	[Redacted]						
12	[Redacted]						
13	[Redacted]						
14	[Redacted]						
15	[Redacted]						
16	[Redacted]						
17	[Redacted]						
18	[Redacted]						
19	[Redacted]						
20	[Redacted]						
21	[Redacted]						
22	[Redacted]						
23	[Redacted]						
24	[Redacted]						
25	[Redacted]						
26	[Redacted]						
27	[Redacted]						
28	[Redacted]						
29	[Redacted]						
30	[Redacted]						
31	[Redacted]						
32	[Redacted]						
33	[Redacted]						
34	[Redacted]						
35	[Redacted]						
36	[Redacted]						
37	[Redacted]						
38	[Redacted]						
39	[Redacted]						
40	[Redacted]						
41	[Redacted]						
42	[Redacted]						
43	[Redacted]						
44	[Redacted]						
45	[Redacted]						
46	[Redacted]						
47	[Redacted]						
48	[Redacted]						
49	[Redacted]						
50	[Redacted]						
51	[Redacted]						
52	[Redacted]						
53	[Redacted]						
54	[Redacted]						
55	[Redacted]						
56	[Redacted]						
57	[Redacted]						
58	[Redacted]						
59	[Redacted]						
60	[Redacted]						
61	[Redacted]						
62	[Redacted]						
63	[Redacted]						
64	[Redacted]						
65	[Redacted]						
66	[Redacted]						
67	[Redacted]						
68	[Redacted]						
69	[Redacted]						
70	[Redacted]						
71	[Redacted]						
72	[Redacted]						
73	[Redacted]						
74	[Redacted]						
75	[Redacted]						
76	[Redacted]						
77	[Redacted]						
78	[Redacted]						
79	[Redacted]						
80	[Redacted]						
81	[Redacted]						
82	[Redacted]						
83	[Redacted]						
84	[Redacted]						
85	[Redacted]						
86	[Redacted]						
87	[Redacted]						
88	[Redacted]						
89	[Redacted]						
90	[Redacted]						
91	[Redacted]						
92	[Redacted]						
93	[Redacted]						
94	[Redacted]						
95	[Redacted]						
96	[Redacted]						
97	[Redacted]						
98	[Redacted]						
99	[Redacted]						
100	[Redacted]						

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]				
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of 9 horizontal black bars]

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

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

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



Intervencja	Wzrost	Wiek	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała
Letrozol	165	62	65	24	24
Tamoksyfen	165	62	65	24	24
Letrozol	165	62	65	24	24
Tamoksyfen	165	62	65	24	24
Letrozol	165	62	65	24	24
Tamoksyfen	165	62	65	24	24
Letrozol	165	62	65	24	24
Tamoksyfen	165	62	65	24	24
Letrozol	165	62	65	24	24
Tamoksyfen	165	62	65	24	24

Letrozol
Tamoksyfen

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.Przegląd systematyczny badań klinicznych.



████████████████████

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonalnego nowotworu piersi w okresie menopauzy. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do anastrozolu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do anastrozolu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie pośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie w porównaniu do: anastrozolu, tamoksyfenu oraz w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniejszą terapię uzupełniającą tamoksyfemem przez 5 lat. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



████████████████████

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonalnym wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoxifenem bezpośrednio

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted content]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonalnego nowotworu piersi w okresie menopauzy. Przegląd systematyczny badań klinicznych.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Identyfikator badania klinicznego	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Stwierdzony efekt	Wzrost
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



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

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

5.4. Analiza kliniczna stosowania letrozolu w porównaniu do placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania letrozolu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczonych w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa letrozolu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i opublikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego i raporty o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil® [169]

Ogólnie we wszystkich badaniach klinicznych letrozol był dobrze tolerowany, jako leczenie pierwszego i drugiego rzutu w zaawansowanym raku piersi i **jako leczenie uzupełniające w raku piersi we wczesnym stadium zaawansowania**. Działania niepożądane występowały u około 1/3 chorych leczonych letrozolem z obecnością przerzutów, u około 70-75% chorych otrzymujących leczenie uzupełniające (zarówno w ramieniu letrozolu, jak i tamoksyfenu) i u około 40% pacjentek otrzymujących przedłużone leczenie uzupełniające (zarówno w ramieniu letrozolu, jak i placebo). **Ogólnie obserwowane działania niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter**. Większość działań niepożądanych można przypisać normalnym farmakologicznym konsekwencjom niedoboru estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych należały: uderzenia gorąca, bóle stawów, nudności i zmęczenie. **Wiele działań niepożądanych można przypisać normalnym, farmakologicznym konsekwencjom niedoboru estrogenów** (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z dróg rodnych).

Po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem, w oparciu o medianę obserwacji 28 miesięcy, następujące działania niepożądane niezależnie od ich związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem, były zgłaszane istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca

(50,7% w porównaniu do 44,3%), bóle stawów i (lub) zapalenie stawów (28,5% w porównaniu do 23,2%) oraz bóle mięśni (10,2% w porównaniu do 7%). Większość tych działań niepożądanych była obserwowana w pierwszym roku leczenia. Przypadki osteoporozy i złamań kości były nieznacznie częstsze w grupie pacjentek otrzymujących letrozol niż w grupie placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu do 6,3% i 6,7% w porównaniu do 5,9%).

W uaktualnionej analizie dotyczącej przedłużonego leczenia uzupełniającego, prowadzonego przez medianę czasu leczenia w przypadku letrozolu wynoszącą 47 miesięcy i 28 miesięcy w przypadku podawania placebo, następujące działania niepożądane były raportowane, niezależnie od ich związku przyczynowo-skutkowego, istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu do 52,6%), bóle stawów i (lub) zapalenie stawów (37,9% w porównaniu do 26,8%) oraz bóle mięśni (15,8% w porównaniu do 8,9%). Większość tych działań niepożądanych była obserwowana w pierwszym roku leczenia. U pacjentek z ramienia badania, w którym podawano placebo, gdy leczenie zostało zmienione na letrozol, obserwowany był podobny układ działań niepożądanych. Przypadki osteoporozy i złamań kości stwierdzano częściej, w każdym okresie po randomizacji, w grupie chorych otrzymujących letrozol niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu do 7,4% i 10,9% w porównaniu do 7,2%). U pacjentek, u których leczenie zostało zmienione na letrozol, nowe przypadki zdiagnozowanej osteoporozy w dowolnym momencie po zmianie, były obserwowane u 3,6% pacjentek, podczas gdy złamania kości raportowano u 5,1% pacjentek w dowolnym momencie po zmianie leczenia.

W czasie leczenia uzupełniającego w grupach letrozolu i tamoksyfenu, w różnych momentach czasu po randomizacji wystąpiły następujące działania niepożądane, niezależnie od ich związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (1,5% w porównaniu do 3,2%, $p < 0,001$), dławica piersiowa (0,8% w porównaniu do 0,8%), zawał mięśnia sercowego (0,7% w porównaniu do 0,4%) i niewydolność serca (0,9% w porównaniu do 0,4%, $p = 0,006$).

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu letrozolu do obrotu odnotowano następujące, wymienione w tabeli poniżej działania niepożądane. Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących i przyjmując następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) w tym pojedyncze doniesienia.

Tabela 85. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem letrozolu w leczeniu raka piersi [169].

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt częste (≥1/1000 do <1/100)	Rzadkie (≥1/10000 do <1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	Zakażenia układu moczowego	-
Nowotwory, łagodne, złośliwe, nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-	Ból nowotworowy (nie dotyczy sytuacji leczenia uzupełniającego i przedłużonego leczenia uzupełniającego)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Leukopenia	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Brak apetytu (jadłowstręt), zwiększenie apetytu, hipercholesterolemia	Uogólnione obrzęki	-
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja	Lęk (w tym nerwowość), rozdrażnienie	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	Bóle głowy, zawroty głowy	Senność, bezsenność, pogorszenie pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje i osłabione czucie), zaburzenia smaku, incydenty mózgowo-naczyniowe	-
Zaburzenia oka	-	-	Zaćma, podrażnienie oka, nieostre widzenie	-
Zaburzenia serca	-	-	Kołatanie serca, tachykardia	-
Zaburzenia naczyniowe	-	-	Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i głębokich), nadciśnienie, zdarzenia niedokrwienne serca	Zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, zawał mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	-	-	Duszność, kaszel	-

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do <1/100)	Rzadkie ($\geq 1/10000$ do <1/1000)
piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, wymioty, niestrawność, zaparcia, biegunka	Bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększone pocenie się	Łysienie, wysypka (w tym zmiany rumieniowe, plamisto-grudkowe, łuszczycopodobne i pęcherzykowe)	Świąd skóry, suchość skóry, pokrzywka	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bóle mięśni, bóle kości, osteoporoza, złamania kości	Zapalenie stawów	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Częste oddawanie moczu	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	Krwawienia z dróg rodnych, upławy, suchość pochwy, bóle piersi	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uderzenia gorąca, zmęczenie, osłabienie	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Gorączka, suchość błon śluzowych, wzmożone pragnienie	-
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	-

Przeciwwskazania

Letrozol jest przeciwwskazany:

- u osób ze zdiagnozowaną nadwrażliwością na letrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u kobiet przed menopauzą, w czasie ciąży, w czasie karmienia piersią.

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentek, u których nie ma pewności, czy są po menopauzie, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH i (lub) stężenie estradiolu, aby jednoznacznie określić stan po menopauzie.

Zaburzenie czynności nerek: Letrozol nie został przebadany u wystarczającej liczby osób z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed podaniem letrozolu u takich chorych należy dokładnie rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Zaburzenie czynności wątroby: Letrozol był badany jedynie u ograniczonej liczby chorych bez przerzutów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby: z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. U ochotników płci męskiej bez choroby nowotworowej, z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (marskość wątroby i C według Child-Pugh), ekspozycja układowa i okres połowicznej eliminacji w fazie terminalnej zwiększyły się 2-3 razy w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dlatego u takich chorych letrozol należy podawać ostrożnie i po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Wpływ na kości: Letrozol jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenów. W leczeniu uzupełniającym i przedłużonym leczeniu uzupełniającym mediana okresu obserwacji, wynosząca odpowiednio 30 i 49 miesięcy, jest niewystarczająca dla pełnej oceny ryzyka złamań związanego z długotrwałym stosowaniem letrozolu. U kobiet z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego należy wykonać densytometryczne badanie gęstości kości, a także powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy podczas i po zakończeniu leczenia letrozolem. W razie potrzeby należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i prowadzić staranną obserwację.

Tabletki produktu leczniczego Etruzil® zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) [170]-[172]

Na stronach internetowych FDA Charakterystykę Produktu Leczniczego uzupełniono o dodatkowe działania niepożądane [171], [172]:

- w grudniu 2011 roku <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm284231.htm>: palec trzaskający, czyli zwięzające zapalenie pochewki ścięgna oraz zespół cieśni nadgarstka,
- w sierpniu 2008 roku <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123353.htm> w ramach badań porejestacyjnych: obrzęk naczyń i reakcje anafilaktyczne.

Nie podano w jakiej populacji pacjentek zgłoszono wyżej wymienione działania niepożądane (zaawansowany rak piersi czy wczesne stadium zaawansowania) oraz w ramach jakiego leczenia (leczenie przedoperacyjne, uzupełniające, paliatywne).

Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono również opracowanie [170], w którym znajdują się dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania letrozolu w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu oraz przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w oparciu o badanie kliniczne o akronimie BIG 1-98. W opracowaniu [170] nie uwzględniono działań niepożądanych w 5 stopniu nasilenia.

Tabela 86. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem letrozolu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie [170].

Działania niepożądane	Stopnia 1-4		Stopnia 3-4	
	Letrozol 2,5 mg/dobę N=3 975 n (%)	Tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 988 n (%)	Letrozol 2,5 mg/dobę N=3 975 n (%)	Tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 988 n (%)
Uderzenia gorąca	1 338 (33,7%)	1 515 (38,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bóle/zapalenie stawów	840 (21,1%)	535 (13,4%)	88 (2,2%)	49 (1,2%)
Nocne poty	561 (14,1%)	654 (16,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost masy ciała	425 (10,7%)	515 (12,9%)	21 (0,5%)	44 (1,1%)
Nudności	378 (9,5%)	416 (10,4%)	6 (0,2%)	10 (0,3%)
Zmęczenie (apatia, złe samopoczucie, osłabienie)	333 (8,4%)	345 (8,7%)	9 (0,2%)	9 (0,2%)
Obrzęk	286 (7,2%)	287 (7,2%)	5 (0,1%)	2 (<0,1%)
Bóle mięśniowe	255 (6,4%)	243 (6,1%)	26 (0,7%)	17 (0,4%)
Złamania	223 (5,6%)	158 (4,0%)	76 (1,9%)	45 (1,1%)
Krwawienie z pochwy	177 (4,5%)	411 (10,3%)	2 (<0,1%)	7 (0,2%)

Działania niepożądane	Stopnia 1-4		Stopnia 3-4	
	Letrozol 2,5 mg/dobę N=3 975 n (%)	Tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 988 n (%)	Letrozol 2,5 mg/dobę N=3 975 n (%)	Tamoksyfen 20 mg/dobę N=3 988 n (%)
Bóle głowy	141 (3,5%)	126 (3,2%)	12 (0,3%)	6 (0,2%)
Podrażnienie pochwy	139 (3,5%)	122 (3,1%)	6 (0,2%)	3 (<0,1%)
Wymioty	109 (2,7%)	106 (2,7%)	6 (0,2%)	8 (0,2%)
Zawroty głowy/lekke bóle głowy	96 (2,4%)	110 (2,8%)	1 (<0,1%)	8 (0,2%)
Osteoporoza	79 (2,0%)	44 (1,1%)	6 (0,2%)	7 (0,2%)
Zaparcia	59 (1,5%)	95 (2,4%)	4 (0,1%)	1 (<0,1%)
Zaburzenia proliferacji endometrium	10 (0,3%)	71 (1,8%)	1 (<0,1%)	12 (0,3%)
Nowotwór endometrium	7/3 089 (0,2%)	12/3 157 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Inne zaburzenia w obrębie endometrium	3 (<0,1%)	4 (0,1%)	0 (0%)	1 (<0,1%)
Zawał mięśnia sercowego	17 (0,4%)	14 (0,4%)	15 (0,4%)	11 (0,3%)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe / przejściowe niedokrwienie mózgu	44 (1,1%)	41 (1,0%)	43 (1,1%)	40 (1,0%)
Choroba wieńcowa serca	27 (0,7%)	24 (0,6%)	17 (0,4%)	7 (0,2%)
Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe	44 (1,1%)	109 (2,7%)	29 (0,7%)	79 (2,0%)
Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe	261 (6,6%)	248 (6,2%)	97 (2,4%)	71 (1,8%)
Wtórne nowotwory	76/4 003 (1,9%)	96/4 007 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)

W grupie leczonej letrozolem częściej występowały: złamania (5,7% vs 4,0%), zawały mięśnia sercowego (0,6% vs 0,4%) i bóle stawów (21,2% vs 13,5%). W grupie przyjmującej tamoksyfen częściej występowały: zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (1,2% vs 2,8%), nowotwór endometrium (0,2% vs 0,4%), zaburzenia proliferacyjne endometrium (0,3% vs 1,8%).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w oparciu o badanie kliniczne o akronimie NCIC CTG MA. 17.

Tabela 87. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem letrozolu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat [170].

Działania niepożądane	Stopnia 1-4		Stopnia 3-4	
	Letrozol 2,5 mg/dobę N=2 563 n (%)	Placebo N=2 573 n (%)	Letrozol 2,5 mg/dobę N=2 563 n (%)	Placebo N=2 573 n (%)
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	2 232 (87,1%)	2 174 (84,5%)	419 (16,3%)	389 (15,1%)
Zaburzenia krążenia	1 375 (53,6%)	1 230 (47,8%)	59 (2,3%)	74 (2,9%)
Uderzenia gorąca	1 273 (49,7%)	1 114 (43,3%)	3 (0,1%)	0 (0%)
Ogólne zaburzenia	1 154 (45,0%)	1 090 (42,4%)	30 (1,2%)	28 (1,1%)
Osłabienie	862 (33,6%)	826 (32,1%)	16 (0,6%)	7 (0,3%)
Obrzęk (NOS)	471 (18,4%)	416 (16,2%)	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	978 (38,2%)	836 (32,5%)	71 (2,8%)	50 (1,9%)
Bóle stawów	565 (22,0%)	465 (18,1%)	25 (1,0%)	20 (0,8%)
Zapalenie stawów (NOS)	173 (6,7%)	124 (4,8%)	10 (0,4%)	5 (0,2%)
Bóle mięśniowe	171 (6,7%)	122 (4,7%)	8 (0,3%)	6 (0,2%)
Bóle pleców	129 (5,0%)	112 (4,4%)	8 (0,3%)	7 (0,3%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	863 (33,7%)	819 (31,8%)	65 (2,5%)	58 (2,3%)
Bóle głowy	516 (20,1%)	508 (19,7%)	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Zawroty głowy	363 (14,2%)	342 (13,3%)	9 (0,4%)	6 (0,2%)
Zaburzenia skórne	830 (32,4%)	787 (30,6%)	17 (0,7%)	16 (0,6%)
Nadmierne pocenie	619 (24,2%)	577 (22,4%)	1 (<0,1%)	0 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	725 (28,3%)	731 (28,4%)	43 (1,7%)	42 (1,6%)
Zaparcia	290 (11,3%)	304 (11,8%)	6 (0,2%)	2 (<0,1%)
Nudności	221 (8,6%)	212 (8,2%)	3 (0,1%)	10 (0,4%)
Biegunka (NOS)	128 (5,0%)	143 (5,6%)	12 (0,5%)	8 (0,3%)
Zaburzenia metaboliczne	551 (21,5%)	537 (20,9%)	24 (0,9%)	32 (1,2%)
Hipercholesterolemia	401 (15,6%)	398 (15,5%)	2 (<0,1%)	5 (0,2%)
Zaburzenia ze strony układu rodowego	303 (11,8%)	357 (13,9%)	9 (0,4%)	8 (0,3%)
Krwawienie z pochwy	123 (4,8%)	171 (6,6%)	2 (<0,1%)	5 (0,2%)
Suchość pochwy	137 (5,3%)	127 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia psychiatryczne	320 (12,5%)	276 (10,7%)	21 (0,8%)	16 (0,6%)
Bezsenność	149 (5,8%)	120 (4,7%)	2 (<0,1%)	2 (<0,1%)

Działania niepożądane	Stopnia 1-4		Stopnia 3-4	
	Letrozol 2,5 mg/dobę N=2 563 n (%)	Placebo N=2 573 n (%)	Letrozol 2,5 mg/dobę N=2 563 n (%)	Placebo N=2 573 n (%)
Zaburzenia oddechowe	279 (10,9%)	260 (10,1%)	30 (1,2%)	28 (1,1%)
Duszność	140 (5,5%)	137 (5,3%)	21 (0,8%)	18 (0,7%)
Badania laboratoryjne	184 (7,2%)	147 (5,7%)	13 (0,5%)	13 (0,5%)
Zakażenia i zapasożycenia	166 (6,5%)	163 (6,3%)	40 (1,6%)	33 (1,3%)
Zaburzenia ze strony nerek	130 (5,1%)	100 (3,9%)	12 (0,5%)	6 (0,2%)

Dane postmarketingowe

Zgłoszono następujące działania niepożądane: niewyraźne widzenie, wzrost aktywności enzymów wątrobowych (<1%) [170].

Health Canada [173]-[175]

W opublikowanym 17 listopada 2005 roku raporcie dotyczącym bezpieczeństwa stosowania letrozolu, przestrzega się przed podawaniem leku kobietom przed menopauzą ze względu na jego potencjalną toksyczność. Zgodnie ze wskazaniem letrozol może być stosowany w pierwszym rzucie leczenia zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie lub z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi u kobiet po menopauzie, u których doszło do postępu choroby po wcześniejszym leczeniu przeciwestrogenowym oraz u kobiet z wczesnym stadium raka piersi w ramach przedłużonej terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, leczonych wcześniej przez 5 lat tamoksyfenem [173].

Raporty [174], [175] przedstawiają nowe wskazanie, w którym stosowany jest letrozol: leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie. Działania niepożądane wywołane przez letrozol w trakcie badań klinicznych były zwykle słabe lub umiarkowane, rzadko poważne i obejmowały najczęściej: uderzenia gorąca, bóle mięśniowe, bóle kostne, bóle stawów oraz sztywnienie stawów (zapalenie stawów i artretyzm) [174]. Przeciwwskazania do stosowania letrozolu obejmują: stan przed menopauzą, ciążę, laktację, nadwrażliwość na letrozol lub inne inhibitory aromatazy lub inne składniki leku, wiek poniżej 18 lat [175].

EMA, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®, URLP

Na stronach internetowych: Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (www.lareb.nl),
Thompson Micromedex[®] (www.micromedex.com), Urzędu
Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
nieodnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego
Etruzil[®] (letrozol).

7.2. Badania o niższej wiarygodności, przeglądy do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 1 badanie kliniczne o akronimie ALIQUOT [213]-[216] oraz 37 przeglądów dotyczących bezpieczeństwa stosowania letrozolu oraz innych inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym (podstawowym oraz rozszerzonym) raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie [176]-[212].

7.2.1. Przeglądy dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa

Tomao et al. 2011[176]

Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy (**letrozol**, **anastrozol**, eksemestan) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że inhibitory aromatazy są dobrze tolerowane. Wywołują rzadziej w porównaniu do tamoksyfenu zaburzenia ginekologiczne (krwawienie z pochwy, nowotwór endometrium), żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i uderzenia gorąca. Negatywnymi konsekwencjami stosowania inhibitorów aromatazy są: redukcja gęstości tkanki kostnej, bóle stawów i mięśni, zaburzenia metabolizmu lipidów oraz wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Brak jest dotychczas danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy.

Tang 2010[177]

Opracowanie wtórne przedstawia korzyści i problemy wynikające ze stosowania inhibitorów aromatazy (**letrozol**, **anastrozol**, eksemestan) w leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet, które przeszły menopauzę pojawiają się problemy z utratą gęstości tkanki kostnej, osteoporozą i złamaniami, związanymi ze spadkiem produkcji estrogenów. Inhibitory aromatazy jeszcze bardziej redukują ich stężenie w organizmie, zwiększając metabolizm w obrębie tkanki kostnej oraz ryzyko złamań. Dotyczy to zwłaszcza długotrwałego stosowania inhibitorów aromatazy w ramach leczenia

uzupełniającego. Rozwiązaniem jest równoczesne stosowanie bifosfonianów np. kwasu zoledronowego, które hamują utratę tkanki kostnej oraz wykazują aktywność przeciwrakową.

Janni et al. 2010[178]

Opracowanie wtórne przedstawia wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa inhibitorów aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozolu** i eksemestanu) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium u kobiet po menopauzie. Wyniki badań klinicznych wskazują na większą skuteczność inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu w zakresie: przeżycia wolnego od choroby, redukcji ryzyka odległych przerzutów oraz przeżyciacałkowitego. Inhibitory aromatazy są również dobrze tolerowane przez pacjentki, rzadko wywołując poważne działania niepożądane; również rzadziej w porównaniu do tamoksyfenu wywołują zaburzenia ginekologiczne, takie jak krwawienie z pochwy oraz zagrażające życiu powikłania, takie jak żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe oraz nowotwór endometrium. Negatywnymi następstwami stosowania inhibitorów aromatazy jest redukcja gęstości tkanki kostnej, zmiany w metabolizmie lipidów i wzrost ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych. Zmiany w obrębie tkanki kostnej można ograniczyć stosując bifosfoniany. Do tej pory brak jest wiarygodnych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy.

Ghazi et al. 2009[179]

Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące efektów stosowania inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) redukujących stężenie hormonów w ramach terapii raka piersi. Jak pokazują wyniki badań klinicznych inhibitory aromatazy są skuteczne w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od choroby. Zmniejszają jednak gęstość tkanki kostnej oraz zwiększają przez to ryzyko złamań oraz osteoporozy. Stosowanie bifosfonianów lub denosumabu skutecznie redukuje utratę tkanki kostnej. W związku z powyższym, nie ma przeciwwskazań w stosowaniu inhibitorów aromatazy u kobiet z rakiem piersi po menopauzie.

Ewer et al. 2009[180]

Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące wpływu leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, raka piersi za pomocą terapii endokrynnej na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badań klinicznych wskazują na większą skuteczność (dłuższe przeżycie wolne od choroby i redukcję ryzyka przerzutów odległych) oraz lepszą tolerancję inhibitorów aromatazy (**letrozolu, anastrozolu** i eksemestanu) w porównaniu do tamoksyfenu. Jednak, w przeciwieństwie do tamoksyfenu, który redukuje stężenie cholesterolu całkowitego i tym samym wykazuje pewien

korzystny wpływ na układ krążenia, inhibitory aromatazy mogą nawet zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Z tego względu współistniejące schorzenia sercowo-naczyniowe u pacjentek z rakiem piersi bywają przyczyną ich zgonów. Jednakże, korzyści wynikające z terapii inhibitorami aromatazy przeważają koszty związane z występowaniem pewnych działań niepożądanych. Zwłaszcza, że w badaniu klinicznym o akronimie NCIC CTG MA. 17 porównującym letrozol z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi u kobiet opo menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat, nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu poszczególnych frakcji lipidowych w obu grupach pacjentek. Ponadto, inhibitory aromatazy rzadziej wywołują zdarzenia mózgowo-naczyniowe oraz zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.

Bundred 2009[181]

Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wpływu terapii inhibitorami aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) na układ szkieletowy pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi. Najnowsze wytyczne zalecają pomiary gęstości kości, zwłaszcza u pacjentek narażonych na utratę tkanki kostnej. Czynnikiem ryzyka są: niski wskaźnik BMI, przypadki złamań w rodzinie oraz u samej pacjentki, długotrwałe stosowanie doustnych kortykosterydów oraz palenie tytoniu. Przyjmowanie, zwłaszcza długotrwałe, inhibitorów aromatazy przyczynia się do utraty tkanki kostnej, jednak procesowi temu można zapobiegać stosując równocześnie terapię bifosfonianami, która redukuje ryzyko złamań oraz nawrotów raka piersi.

Yamamoto et al. 2008[182]

Opracowanie wtórne przedstawiające wyniki badań klinicznych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) oraz selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (**tamoksyfen**) u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania. Tamoksyfen wywołuje częściej: uderzenia gorąca, zaburzenia ginekologiczne oraz zakrzepy; z kolei inhibitory aromatazy częściej wywołują: osteoporozę, związane z nią złamania kości, zaburzenia ze strony stawów, które są najczęstszą przyczyną przerywania leczenia inhibitorami aromatazy oraz bóle mięśni. Skutki działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem inhibitorów aromatazy, jak zmiany w metabolizmie lipidów, pozostają wciąż nieokreślone. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano również redukcję gęstości tkanki kostnej o 6-7% w trakcie 5-letniego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu letrozolem. Jednak, inhibitory aromatazy są skuteczniejsze od tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi oraz w przypadku zaawansowanego raka piersi.

Hadi 2008[183]

Opracowanie wtórne, dotyczące objawów menopauzy oraz działań niepożądanych wywołanych stosowaniem inhibitorów aromatazy (**letrozolu, anastrozolu**, eksemestanu), które zwykle są oceniane jako łagodne lub umiarkowane oraz specyficzne dla menopauzy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez inhibitory aromatazy są: uderzenia gorąca, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia ze strony stawów i redukcja tkanki kostnej. Inhibitory aromatazy nie wykazują protekcyjnego działania wobec serca i nie zmniejszają stężenia lipidów, co wykazano w przypadku tamoksyfenu, ale w przeciwieństwie do niego rzadziej wywołują działania zagrażające życiu, takie jak: zdarzenia zatorowo-zakrzepowe lub mózgowo-naczyniowe lub nowotwór endometrium. Zatem, korzyści ze stosowania inhibitorów aromatazy (redukcja ryzyka nawrotu choroby i powstania odległych przerzutów) przeważają nad potencjalnymi działaniami niepożądanymi, przynajmniej u części pacjentek. Ponadto, przypadkom wystąpienia utraty tkanki kostnej można zapobiegać stosując bifosfoniany, również w przypadku innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów aromatazy można zmniejszyć ich nasilenie za pomocą dodatkowego leczenia.

Henry et al. 2008 [184]

Publikacja przedstawia wyniki pierwotnego, randomizowanego badania klinicznego, którego celem było określenie wpływu inhibitorów aromatazy: **letrozolu** i eksemestanu, na zaburzenia mięśniowo-szkieletowe u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, które były już leczone inhibitorami co najmniej przez 6 miesięcy. Wyniki badania wskazują, że u większości pacjentek wystąpiły zaburzenia mięśniowo-szkieletowe zapalne lub niezapalne, ponadto 13 chorych spośród 97 włączonych do badania (10%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych mięśniowo-szkieletowych po około 6,1 miesiącach (mediana).

Brufsky 2007[185]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu inhibitorów aromatazy III generacji (**letrozolu, anastrozolu**, eksemestanu) na stan układu szkieletowego u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania po menopauzie. Wyniki badań klinicznych wskazują, że w trakcie terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, inhibitorami aromatazy trwającej 1-5 lat dochodzi do redukcji gęstości tkanki kostnej nawet do 7,2%. Rozwiązaniem powyższego problemu jest równoczesne stosowanie bifosfonianów, np. kwasu zoledronowego.

Hadji et al. 2007[186]

Opracowanie wtórne przedstawiające dane dotyczące redukcji ryzyka utraty tkanki kostnej u pacjentek z rakiem piersi po menopauzie leczonych inhibitorami aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan). Stosowanie inhibitorów aromatazy w terapii raka piersi wiąże się z redukcją tkanki kostnej i częstszymi złamaniami. Dodatkowo, u kobiet po menopauzie występują inne czynniki ryzyka negatywnie wpływające na stan układu kostnego. Z tego względu u kobiet po menopauzie leczonych za pomocą

inhibitorów aromatazy zaleca się równoczesne stosowanie bifosfonianów (kwas zoledronowy), które zapobiegają utracie tkanki kostnej.

Perez 2007[187]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie. Dotychczasowe wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na większą skuteczność inhibitorów aromatazy oraz ich lepszą tolerancję w porównaniu do tamoksyfenu. Inhibitory aromatazy nie wykazują protekcyjnego działania względem układu krążenia jak tamoksyfen oraz zwiększają ryzyko utraty tkanki kostnej, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu. Z tego względu zaleca się regularne monitorowanie gęstości kości oraz profilaktyczne stosowanie bifosfonianów. Wyniki badań klinicznych wskazują również, że inhibitory aromatazy zmniejszają ryzyko wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych oraz mózgowo-naczyniowych w porównaniu do tamoksyfenu, a częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jest porównywalna z tą cechującą kobiety niechorujące na raka piersi. Inhibitory aromatazy zmniejszają również ryzyko wystąpienia nowotworu endometrium oraz krwawienia z pochwy w porównaniu do tamoksyfenu. **Letrozol i anastrozol redukują również częstość występowania uderzeń gorąca w porównaniu do tamoksyfenu**, natomiast eksemestan zwiększa ich częstość. Ponadto, działania niepożądane wywoływane przez inhibitory aromatazy są możliwe do przewidzenia, a zatem również do zapobiegania im. Nie wywołują także tak często, jak tamoksyfen, działań niepożądanych zagrażających życiu pacjentek.

Miki et al. 2007[188]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu terapii inhibitorami aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) na tkankę kostną u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. Inhibitory aromatazy hamują biosyntezę płciowych hormonów steroidowych, które odgrywają ważną rolę w utrzymaniu we właściwym stanie tkanki kostnej. Przejście menopauzy wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia estrogenów i związaną z tym utratą tkanki kostnej; stosowanie inhibitorów aromatazy pogarsza ten stan jeszcze bardziej. Z kolei, inhibitory aromatazy wywołują rzadziej w porównaniu do dotychczas najczęściej stosowanego w leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie tamoksyfenu objawy ginekologiczne oraz nowotwory endometrium.

Winters et al 2007[189]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) na bóle mięśniowo-szkieletowe u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. Inhibitory aromatazy zmniejszają znacząco stężenie estrogenów w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej, a niskie stężenie estrogenów może prowadzić do wystąpienia bólów mięśniowo-

szkieletowych. Wyniki badań klinicznych wskazują, że w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, około 25-30% pacjentek doświadczało bólu mięśniowo-szkieletowego, co prowadziło niekiedy do przerwania leczenia. Dotychczas niewiele wiadomo, jak zapobiegać takim działaniom niepożądanym.

Jonat et al. 2007[190]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) w leczeniu hormonozależnego raka piersi. Wyniki badań klinicznych wskazują na większą skuteczność oraz lepszą tolerancję inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu. Inhibitory aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem rzadziej wywołują zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i krwawienie z pochwy, ale częściej związane są z występowaniem zaburzeń w metabolizmie tkanki kostnej oraz lipidów. Jednakże, regularne monitorowanie stanu układu kostnego, np. pomiary gęstości tkanki kostnej oraz równoczesne stosowanie leków zapobiegających utracie tkanki kostnej, takich jak bifosfoniany, zmniejszają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu szkieletowego. Nadal brakuje długoterminowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy.

Lewis 2007[191]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu terapii endokrynej na stężenie lipidów oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. U kobiet po menopauzie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrasta, stosowanie terapii endokrynej, której celem jest dalsza redukcja stężenia estrogenów oraz która potencjalnie, negatywnie wpływa na stężenie poszczególnych frakcji lipidowych w organizmie, może jeszcze bardziej zwiększyć to ryzyko. Dotychczas brak jest jednoznacznych danych wskazujących na negatywny wpływ inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku anastrozolu podawanego w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, wykazano, że rzadziej wywoływał on zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i mózgowo-naczyniowe oraz z podobną częstością zdarzenia niedokrwienne sercowo-naczyniowe co tamoksyfen. Ponadto, wykazano, że pozytywny wpływ tamoksyfenu na redukcję stężenia frakcji lipidowych nie przekłada się na protekcyjne działanie wobec układu krążenia. W przypadku inhibitorów aromatazy wpływ na stężenie poszczególnych frakcji lipidowych jest zróżnicowany, nie wykazano również jego związku z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Brak jest dotychczas danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego przyjmowania inhibitorów aromatazy.

Monnier 2009 [192]

Opracowanie wtórne przedstawiające dane dotyczące wpływu inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) na stężenie poszczególnych frakcji lipidowych. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych nie wykazują szkodliwego wpływu inhibitorów aromatazy na stężenie lipidów. Nie wykazano również znaczących różnic w tym zakresie między letrozolem i eksemestaniem w porównaniu do placebo. Inhibitory aromatazy wypadają jednak gorzej w porównaniu z tamoksyfenem, w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu. Obserwowane różnice w częstości występowania hipercholesterolemii u pacjentek leczonych inhibitorami aromatazy lub przyjmujących tamoksyfen, wynikają z działania tamoksyfenu, który redukuje stężenie niektórych frakcji lipidowych. Zatem, inhibitory aromatazy nie wykazują równie korzystnego działania jak tamoksyfen w odniesieniu do redukcji stężenia lipidów i protekcyjnego działania wobec układu krążenia. Wyniki badań klinicznych nie wskazują jednak na niekorzystne działanie inhibitorów aromatazy w odniesieniu do stężenia lipidów. Wykazano natomiast, że rzadziej wywołują one zdarzenia zatorowo-zakrzepowe oraz z porównywalną częstością wywołują zdarzenia sercowo-naczyniowe w porównaniu do tamoksyfenu.

Lønning 2006[193]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) stosowanych w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi w porównaniu do tamoksyfenu na układ kostny. Niesteroიდowy inhibitory aromatazy, taki jak **letrozol, nie powoduje istotnego statystycznie wzrostu częstości złamań w porównaniu do placebo, jednak w porównaniu do tamoksyfenu monoterapia lub leczenie sekwencyjne letrozolem lub anastrozolem istotnie częściej prowadziły do złamań**. Z powyższych względów zaleca się monitorowanie gęstości tkanki kostnej pacjentek leczonych inhibitorami aromatazy oraz profilaktyczne stosowanie bifosfonianów zapobiegających utracie tkanki kostnej.

Morales et al. 2006[194]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy III generacji w porównaniu do tamoksyfenu u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. Inhibitory aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) w porównaniu do tamoksyfenu rzadziej wywołują zaburzenia ginekologiczne, w tym łagodne lub złośliwe nowotwory endometrium. Mogą one również redukować zaburzenia wywołane wcześniejszym leczeniem tamoksyfenem, co może się przełożyć na konieczność rzadszych interwencji ginekologicznych.

Venturini et al. 2006[195]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej za pomocą inhibitorów aromatazy (**letrozolu, anastrozolu**, eksemestanu) u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi po

menopauzie. Dotychczasowe dane uzyskane w trakcie badań klinicznych wskazują, że inhibitory aromatazy zwiększają ryzyko utraty tkanki kostnej, osteoporozy i złamań. Natomiast, wpływ inhibitorów aromatazy na stężenie frakcji lipidowych oraz występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych wskazuje na brak u nich protekcyjnego działania wobec układu krążenia oraz zdolności redukcji stężenia frakcji lipidowych, cechujących tamoksyfen. Bezpieczeństwo stosowania letrozolu potwierdza porównanie z placebo, wskazujące na podobną częstość występowania zdarzeń niedokrwiennych sercowo-naczyniowych oraz hipercholesterolemii. W trakcie badań klinicznych stwierdzono mniej przypadków poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych zagrażających życiu (nowotwór endometrium, wylew, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe) wywołanych stosowaniem inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu. Dostępne dane wskazują również na bezpieczeństwo stosowania inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Pomimo braku długoterminowych danych dotyczących terapii inhibitorami aromatazy, regularne monitorowanie stanu zdrowia pacjentek powinno zredukować potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z ich zastosowaniem.

Bertolini et al. 2011[196]

Publikacja przedstawia dane dotyczące wpływu terapii inhibitorami aromatazy (**letrozol, anastrozol**) na reumatoidalne zapalenie stawów. Bóle stawów są powszechnie zgłaszane przez pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie, które są leczone inhibitorami aromatazy. W publikacji przedstawiono opisy 3 przypadków pacjentek, u których reumatoidalne zapalenie stawów ujawniło się wkrótce po rozpoczęciu terapii inhibitorami aromatazy. Jedynie dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na możliwość wystąpienia reumatoidalnego zapalenia stawów po zastosowaniu inhibitorów aromatazy. Ponadto, częstość występowania reumatoidalnego zapalenia stawów wzrasta po menopauzie. Do tej pory brak jest, zatem wiarygodnych oszacowań częstości występowania reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych z rakiem piersi leczonych inhibitorami aromatazy.

Perez et al. 2006[197]

Celem opracowania wtórnego było przedstawienie danych dotyczących wpływu inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) na stan układu kostnego pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. Działania niepożądane częściej wywoływane przez inhibitory aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu obejmują występowanie: osteoporozy oraz utratę gęstości tkanki kostnej i złamania. Równoczesne stosowanie wraz z inhibitorami aromatazy bifosfonianów zapobiega osteoporozie, utracie tkanki kostnej oraz powikłaniom w obrębie układu kostnego w przypadku raka przerzutowego. Zatem, podawanie bifosfonianów oraz regularne monitorowanie gęstości tkanki kostnej jest zalecane u pacjentek leczonych w ramach terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, raka piersi. Rekomenduje się również zmianę trybu życia: dietę bogatą w wapń i witaminę D, ćwiczenia fizyczne, zaprzestanie palenia tytoniu.

Brufsky 2006[198]

Opracowanie wtórne dotyczące postępowania w przypadku stwierdzenia utraty tkanki kostnej u pacjentek z rakiem piersi leczonych inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej pierwszego rzutu. W przypadku kobiet po menopauzie dochodzi do spadku stężenia estrogenów i związanej z tym utraty tkanki kostnej oraz wzrostu ryzyka złamań, która jest jeszcze większa w przypadku chorych z rakiem piersi leczonych inhibitorami aromatazy. Równoczesne stosowanie wraz z inhibitorami aromatazy bifosfonianów zapobiega utracie gęstości tkanki kostnej oraz zmniejsza ryzyko złamań. W badaniu klinicznym, w którym wraz z letrozolem podawano kwas zoledronowy po 6 miesiącach terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, stwierdzono wzrost gęstości tkanki kostnej o 1,02-1,55%. Zatem, leczenie skojarzone inhibitora aromatazy – letrozolu z bifosfonianem znacząco redukuje ryzyko utraty tkanki kostnej u pacjentek.

Aapro 2006[199]

Opracowanie wtórne przedstawiające wyniki połączonego leczenia inhibitorów aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) z bifosfonianem w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, raka piersi u kobiet po menopauzie w celu zapobiegania redukcji tkanki kostnej. Pacjentki po menopauzie stosujące przez wiele lat terapię endokrynną są szczególnie podatne na: utratę tkanki kostnej, złamania, dodatkowe schorzenia i konieczność zastosowania dodatkowego leczenia, a nawet wzrost śmiertelności. Wyniki badań klinicznych wskazują, że równoczesne stosowanie letrozolu z kwasem zoledronowym zmniejsza redukcję gęstości tkanki kostnej, minimalizując tym samym ryzyko złamań kości.

Chlebowski et al. 2006[200]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu terapii hormonalnej na częstość występowania choroby wieńcowej serca oraz udaru u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. Wyniki badań klinicznych wskazują, że inhibitory aromatazy (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) nie wpływają znacząco na stężenie frakcji LDL cholesterolu, ale umiarkowanie zwiększają stężenie frakcji HDL cholesterolu oraz redukują stężenie trójglicerydów. Wyniki badań wskazują również, że inhibitory aromatazy mogą w niewielkim stopniu zwiększać lub nie wpływać na częstość występowania choroby wieńcowej serca w porównaniu do tamoksyfenu. Dotychczas nie ustalono czy istnieje wpływ inhibitorów aromatazy na częstość występowania udaru mózgu.

Bundred 2005[201]

Celem opracowania wtórnego było oszacowanie wpływu inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) na stężenie lipidów oraz występowanie zatorów naczyń krwionośnych u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie. Wiadomo, że estrogeny wpływają na

stężenie poszczególnych frakcji lipidowych i w ten sposób potencjalnie mogą wpływać na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Mechanizm działania inhibitorów aromatazy polega na hamowaniu syntezy estrogenów, zatem mogą one również wpływać na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii raka piersi. Wyniki badań klinicznych pokazują zróżnicowany wpływ inhibitorów aromatazy na stężenia poszczególnych frakcji lipidowych. **W badaniach klinicznych z zastosowaniem letrozolu wykazano jego negatywny wpływ na stężenie lipidów, nie stwierdzono jednak zwiększonej śmiertelności pacjentek z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.** Dotychczasowe dane nie zawierają rozstrzygających wyników w zakresie wpływu inhibitorów aromatazy na stężenie lipidów oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Gradishar 2005[202]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania po menopauzie. W ramach terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, inhibitory aromatazy (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) są coraz częściej stosowane, zamiast tamoksyfenu, z powodu ich większej skuteczności oraz lepszego profilu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji. Dotychczas długoterminowe badanie kliniczne prowadzono jedynie w przypadku anastrozolu i na podstawie wyników w nim uzyskanych wykazano, że anastrozol wywoływał rzadziej w porównaniu do tamoksyfenu zagrażające życiu działania niepożądane, takie jak nowotwór endometrium oraz zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.

Mackey et al. 2005[203]

Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące wpływu leczenia raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania na układ kostny pacjentek. Długotrwałe leczenie endokryne redukuje znacząco stężenie estrogenów w organizmie, co wpływa negatywnie na stan układu kostnego, zwiększając ryzyko wystąpienia osteoporozy i złamań. Jak pokazują wyniki badań klinicznych inhibitory aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozol**, eksemestan) redukując stężenie estrogenów zwiększają ryzyko wystąpienia osteoporozy oraz złamań. Z powyższych względów pacjentki poddawane takiej terapii powinny być regularnie monitorowane pod kątem gęstości tkanki kostnej. Dodatkowo pacjentkom zaleca się również zmianę trybu życia z uwzględnieniem diety bogatej w wapń i witaminę D, ćwiczenia fizyczne, rezygnację z palenia tytoniu, picia kawy i alkoholu. Możliwe jest także zastosowanie dodatkowego leczenia np. bifosfonianów zapobiegających redukcji gęstości tkanki kostnej.

Aapro 2004[204]

Opracowanie wtórne dotyczące wpływu raka piersi i stosowanego leczenia na stan układu kostnego pacjentek. Przy terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, za pomocą inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol**) wzrasta ryzyko redukcji gęstości tkanki kostnej i powikłań ze strony układu

szkieletowego, w tym złamań lub uciskania rdzenia kręgowego. Zaleca się zatem regularne monitorowanie stanu układu kostnego pacjentek, a w przypadku znaczącej redukcji gęstości tkanki kostnej zastosowanie leczenia bifosfonianami, które działają protekcyjnie wobec tkanki kostnej, zapobiegając osteoporozie oraz przerzutom raka do kości.

Jackson et al. 2003[205]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) w leczeniu hormonozależnego raka piersi u pacjentek po menopauzie. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych z podawaniem inhibitorów aromatazy wskazują na ich większą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do tamoksyfenu, w przypadku którego większy odsetek pacjentek przerywał leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Inhibitory aromatazy wywołują również w porównaniu do tamoksyfenu mniej zdarzeń zatorowo-zakrzepowych oraz krwawień z pochwy. Wykazują natomiast negatywny wpływ na tkankę kostną oraz metabolizm lipidów. Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa inhibitory aromatazy mogą być stosowane u pacjentek z grupy dużego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego, również u starszych pacjentek, u których częściej występują działania niepożądane.

Mortimer et al. 2003[206]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania inhibitorów aromatazy (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) i selektywnych modulatorów receptorów estrogenów (**tamoksyfen, raloksyfen**). Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że anastrozol redukuje gęstość tkanki kostnej oraz wywołuje bóle mięśni, z kolei eksemestan zwiększa gęstość tkanki kostnej oraz wykazuje pozytywny wpływ na stężenie lipidów, podobnie jak tamoksyfen i inne leki z jego klasy. Natomiast, letrozol redukuje gęstość tkanki kostnej oraz zwiększa stężenie frakcji LDL cholesterolu i ryzyko uderzeń gorąca. Inhibitory aromatazy nie wywołują zatorów żylnych. Do tej pory nie przedstawiono wielu wyników badań klinicznych prowadzonych z zastosowaniem inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej pierwszego rzutu.

Rugo 2007[207]

Opracowanie wtórne dotyczące strategii zapobiegania utraty tkanki kostnej u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania po menopauzie leczonych inhibitorami aromatazy (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) w ramach terapii uzupełniającej pierwszego rzutu. Utrata gęstości tkanki kostnej prowadząca do osteoporozy oraz zwiększonego ryzyka złamania i dodatkowych schorzeń jest powikłaniem związanym z redukcją stężenia estrogenów, wywołaną terapią inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie. Badania kliniczne wskazują, że

równoczesne stosowanie bifosfonianów, zapobiegających utracie gęstości tkanki kostnej, zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu kostnego pacjentek.

Manzoni et al. 2007[208]

Opracowanie wtórne przedstawiające zastosowanie nowych leków podawanych w terapii nowotworów (w tym leki podawane w ramach terapii celowanej) oraz ich wpływ na ryzyko wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Do nowych leków stosowanych w leczeniu hormonozależnego raka piersi należą m.in. inhibitory aromatazy III generacji (**letrozol, anastrozol, eksemestan**). Wyniki badań klinicznych wskazują, że wywołują one rzadziej zdarzenia zatorowo-zakrzepowe w porównaniu do tamoksyfenu.

Perez 2006[209]

Opracowanie wtórne dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania inhibitorów aromatazy w leczeniu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie. Wyniki badań klinicznych, w których inhibitory aromatazy (**letrozol, anastrozol, eksemestan**) podawano w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, wskazują na ich dobrą tolerancję oraz niewielki odsetek przypadków krwawienia z pochwy, zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, nowotworu endometrium w porównaniu do tamoksyfenu. Natomiast, zastosowanie inhibitorów aromatazy związane jest z wystąpieniem takich działań niepożądanych jak: działania niepożądane mięśniowo-szkieletowe (w tym utrata tkanki kostnej, osteoporoza i złamania), zdarzenia sercowo-naczyniowe, hipercholesterolemia. Bezpośrednie porównanie letrozolu z placebo w ramach badania klinicznego dotyczącego efektywności przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat, nie wykazało negatywnego wpływu letrozolu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz stężenia lipidów. Zwiększona częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz hipercholesterolemii u pacjentek leczonych inhibitorami aromatazy wynika prawdopodobnie z braku protekcyjnego działania cechującego tamoksyfen niż szkodliwego wpływu inhibitorów aromatazy. Z kolei większość przypadków utraty tkanki kostnej jest efektem prawie całkowitej eliminacji estrogenów z krążenia przez inhibitory aromatazy, przy czym u większej liczby pacjentek leczonych letrozolem wystąpiła nowo zdiagnozowana osteoporoza w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Nie stwierdzono również istotnych różnic między obiema grupami (letrozol vs placebo) w odniesieniu do odsetka złamań. Ze względu na to, że wiele działań niepożądanych wywoływanych przez inhibitory aromatazy wynika z mechanizmu ich działania, można je przewidzieć i zawczasu im przeciwdziałać, np. podając równocześnie bifosfoniany, które zapobiegają utracie gęstości tkanki kostnej. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują, zatem, że inhibitory aromatazy są skuteczniejsze i lepiej tolerowane od tamoksyfenu, nie oddziałują też negatywnie na jakość życia pacjentek.

Conte et al. 2007[210]

Opracowanie wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, inhibitorami aromatazy III generacji (**letrozol**, **anastrozol**, eksemestan) u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania po menopauzie. Inhibitory aromatazy są obecnie rekomendowane w ww. wskazaniu, ponieważ są skuteczniejsze w zapobieganiu nawrotom choroby i wywołują mniej działań niepożądanych, takich jak: nowotwór endometrium, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, zaburzenia ginekologiczne. Inhibitory aromatazy częściej w porównaniu z tamoksyfenem wywołują: bóle stawów i bóle mięśni, utratę tkanki kostnej oraz wpływają negatywnie na układ krążenia oraz stężenie lipidów we krwi. Negatywny wpływ inhibitorów na układ kostny można ograniczyć stosując bifosfoniany. Działania niepożądane ze strony układu krążenia oraz zmiany w stężeniu lipidów mogą być skutkiem braku protekcyjnego działania inhibitorów aromatazy, który cechuje tamoksyfen, a nie ich faktycznego negatywnego wpływu na układ krążenia oraz stężenie lipidów. Inhibitory aromatazy są dobrze tolerowane, a działania niepożądane, które wywołują związane są z mechanizmem ich działania, czyli redukcją stężenia estrogenów. Konieczne są dalsze badania potwierdzające bezpieczeństwo długotrwałego leczenia inhibitorami aromatazy.

Thomas et al. 2008 [211]

Publikacja przedstawia wyniki pierwotnego badania klinicznego dotyczącego wpływu zamiany leczenia uzupełniającego (podstawowego) pierwszego rzutu z tamoksyfenu na inhibitory aromatazy (**letrozol** lub eksemestan) u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi po menopauzie, które nie tolerują terapii tamoksyfenem. Po upływie 6 tygodni od zmiany leków częstość uderzeń gorąca spadła o 47,3% ($p < 0,001$), wskaźnik poprawy nastroju wzrósł o 9,7% ($p = 0,01$), wskaźnik jakości życia wzrósł ze 134,2 do 143,5 ($p < 0,001$). Ponadto, po 6 tygodniach od zmiany terapii 72% pacjentek wolało kontynuować leczenie inhibitorami aromatazy, a 22% preferowało terapię tamoksyfenem ($p < 0,001$), po 3 miesiącach 58% pacjentek wolało kontynuować leczenie inhibitorami aromatazy, a 30% preferowało terapię tamoksyfenem; 12% chorych wycofało się z badania. Bóle stawów zgłosiło 47% pacjentek leczonych inhibitorami aromatazy oraz 30% chorych przyjmujących tamoksyfen ($p = 0,0001$). Większy odsetek pacjentek wybierał leczenie inhibitorami aromatazy, zamiast tamoksyfenem.

Morales et al. 2008 [212]

Prospektywne badanie kliniczne porównujące bezpieczeństwo stosowania tamoksyfenu ($N=5$) względem inhibitorów aromatazy (**anastrozolu**, **letrozolu** i eksemestanu; $N=12$) w odniesieniu do zaburzeń ze strony stawów w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania. Po upływie 6 miesięcy leczenia inhibitorami aromatazy siła uchwytu istotnie osłabła ($p = 0,0049$) oraz pojawiły się istotne zmiany w obrębie pochewek ścięgien ($p = 0,001$). Ponadto, stwierdzono istotną korelację

między osłabieniem siły chwytu oraz zmianami w obrębie pochewek ścięgien ($p=0,0074$). Pacjentki przyjmujące inhibitory aromatazy zgłaszały również zwiększenie porannej sztywności stawów. W grupie leczonej tamoksyfenem zmiany nie były znaczące. Uzyskane wyniki wskazują, że inhibitory aromatazy wywołują zaburzenia ze strony stawów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block consisting of six horizontal black bars]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I

[Redacted text block]

7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że **inhibitory aromatazy III generacji (letrozol, anastrozol i eksemestan) stosowane w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu i w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, są dobrze tolerowane oraz bezpieczne.** Część działań niepożądanych wywoływanych przez inhibitory aromatazy jest specyficzna dla mechanizmu ich działania, związanego z hamowaniem syntezy i w konsekwencji redukcją stężenia estrogenów w organizmie chorych. Ponadto, część działań niepożądanych takich jak: uderzenia gorąca, utrata gęstości tkanki kostnej i związana z tym osteoporoza oraz złamania jest naturalną konsekwencją przejścia menopauzy i związanego z tym spadku stężenia estrogenów [169], [170], [177], [186], [188], [191], [198], [199], [201], [203], [207], [210].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem inhibitorów aromatazy są: uderzenia gorąca, nudności, wymioty, zmęczenie i bóle głowy. Rzadziej zgłaszano następujące działania niepożądane: bóle stawów, zawroty głowy, pocenie się, wzdęcia, bóle brzucha, zaparcia, biegunkę, jadłowstręt, depresję, bezsenność, obrzęk obwodowy, tycie, senność, suchość i krwawienie z pochwy, wypadanie włosów, duszności, bóle w klatce piersiowej, kaszel. **Ze względu**

na ograniczoną liczbę badań klinicznych porównujących efektywność inhibitorów aromatazy z placebo, brak jest dostatecznych danych wykazujących, że zgłoszone działania niepożądane są związane z zastosowanym leczeniem u pacjentek z rakiem piersi, ponieważ wiele działań niepożądanych można przypisać normalnym, farmakologicznym konsekwencjom niedoboru estrogenów (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z dróg rodnych)[169], [170].

W porównaniu do tamoksyfenu, inhibitory aromatazy rzadziej wywołują zaburzenia ginekologiczne (krwawienie z pochwy, nowotwór endometrium), żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i uderzenia gorąca. Negatywnymi konsekwencjami stosowania inhibitorów aromatazy są: redukcja gęstości tkanki kostnej, bóle stawów i mięśni, zaburzenia metabolizmu lipidów oraz wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [170], [176], [178], [180], [182], [183], [184], [187], [188], [189], [190], [193], [196], [197], [205], [206], [209], [210], [211], [212].

Inhibitory aromatazy wywołują zwykle łagodne lub umiarkowane w nasileniu działania niepożądane. Zgłoszono jedynie niewielki odsetek poważnych działań niepożądanych, istotnie mniej niż w przypadku stosowania tamoksyfenu wywołującego również zagrażające życiu działania niepożądane, takie jak: nowotwór endometrium i zdarzenia zatorowo-zakrzepowe [170], [178], [183], [187], [195], [202].

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że **inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol i eksemestan) wpływają w niewielkim stopniu na stężenie poszczególnych frakcji cholesterolu, brak jest jednak danych wskazujących na negatywne skutki takiego wzrostu w odniesieniu do ryzyka występowania hipercholesterolemii i zdarzeń sercowo-naczyniowych.** Wyniki badań klinicznych porównujących efektywność inhibitorów aromatazy z tamoksyfenem wskazywały na taki negatywny efekt inhibitorów aromatazy. Jednak jest on konsekwencją protekcyjnego działania tamoksyfenu, który wpływa korzystnie na stężenie poszczególnych frakcji lipidowych, redukując ich stężenie (cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu) [180], [183], [187], [191], [192], [194], [200], [209], [210]. Nie wykazano również, żeby ten pozytywny efekt przekładał się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto, badanie kliniczne o akronimie NCIC CTG MA. 17, w którym bezpośrednio porównywano efektywność letrozolu z placebo w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat, nie wykazało jego negatywnego wpływu na stężenie lipidów i/lub hipercholesterolemię oraz nie stwierdzono większego ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentek [180], [191], [192], [195], [209]. **Bezpośrednie porównanie inhibitorów aromatazy z tamoksyfenem w badaniach klinicznych wskazuje również, że ich stosowanie wiąże się z**

mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych[176], [178], [179], [192], [208].

Niesteroidowe inhibitory aromatazy: letrozol i anastrozol, nie są wskazane u pacjentek z umiarkowanymi lub poważnymi zaburzeniami w funkcjonowaniu nerek lub wątroby, ze względu na to, że są one metabolizowane w wątrobie i usuwane z organizmu przy udziale nerek [169]. Stwierdzono również pewien negatywny wpływ inhibitorów aromatazy na metabolizm tkanki kostnej, prowadzący do jej ubytku, a w konsekwencji do osteoporozy i większego ryzyka złamań. Jednak ich potencjalne ujemne oddziaływania można ograniczyć monitorując regularnie gęstość tkanki kostnej oraz stosując dodatkowe leczenie np. bifosfoniany (kwas zoledronowy), które zmniejszają resorpcję tkanki kostnej, dodatkowe wzbogacenie diety w wapń i witaminę D, ćwiczenia fizyczne wzmacniające kości oraz rezygnację z palenia tytoniu i ograniczenie picia kawy oraz alkoholu[177], [178], [179], [181], [182], [183], [185], [186], [187], [190], [193], [194], [197], [198], [199], [203], [204], [207], [209], [210].

Zatem, **znając możliwe działania niepożądane wywoływane stosowaniem inhibitorów aromatazy można im przeciwdziałać** za pomocą regularnych badań, dodatkowego leczenia oraz modyfikacji stylu życia.

Nie wykazano również istotnego statystycznie i klinicznie wpływu letrozolu, ani anastrozolu na jakość życia pacjentek, a profil bezpieczeństwa obu analizowanych inhibitorów aromatazy był porównywalny [213].

Podsumowując, profil bezpieczeństwa inhibitorów aromatazy (w tym letrozolu) stosowanych w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu lub przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu u pacjentek po menopauzie z hormonoależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania jest akceptowalny.

8. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i meta-analizy)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 44 opracowania wtórne [217]-[260], które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania letrozolu w ramach:

- leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie (leczenie uzupełniające podstawowe),
- przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat (leczenie uzupełniające rozszerzone; tzw. sekwencja późna).

Opracowania wtórne, do których nie udało się dotrzeć, opisano w oparciu o abstrakty. Jeśli abstrakty również były niedostępne – opracowania wykluczono z analizy. W ramach niniejszego opracowania zostały omówione tylko opracowania wtórne, będące meta-analizami lub przeglądami systematycznymi.

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono i włączono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych [217]-[260], dotyczące porównania letrozolu z tamoksyfenem lub anastrozolem w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz porównania letrozolu z placebo w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat, jak również badania kliniczne porównujące anastrozol z tamoksyfenem w ramach leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego letrozolu z anastrozolem poprzez wspólny komparator (tamoksyfen).

Inhibitory aromatazy skutecznie redukują stężenie estrogenów w osoczu oraz w tkance guza, ponieważ ich mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy estrogenów. Do inhibitorów III generacji należą anastrozol, letrozol i eksemestan. Nie zgłaszano dotychczas w ich przypadku istotnych, niekorzystnych interakcji międzylekowych [224], [244].

Analiza wyników randomizowanych badań klinicznych III fazy porównujących inhibitory aromatazy III generacji z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie wykazała większą skuteczność

inhibitorów aromatazy w zakresie następujących punktów końcowych: przeżycia wolnego od choroby (DFS) i przeżycia wolnego od wystąpienia odległego nawrotu choroby (DSFS) oraz porównywalną skuteczność odnośnie przeżyciacałkowitego (OS). **Porównanie letrozolu z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu oraz porównanie letrozolu z placebo w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie wykazało również istotnie większą skuteczność letrozolu w zakresie wymienionych wcześniej punktów końcowych** [217], [227], [229], [230], [231], [232], [233], [234], [235], [237], [241], [242], [244], [246], [247], [251], [252], [254], [255], [258], [259]. Wyniki badań klinicznych potwierdzają również skuteczność leczenia sekwencyjnego z zastosowaniem inhibitorów aromatazy [229], [230], [231], [232], [233], [241], [246], [247], [252]. Ponadto, badania kliniczne wykazały także istotnie większą skuteczność inhibitorów aromatazy w zapobieganiu nowym nowotworom zlokalizowanym w drugiej piersi [241].

Wyniki badań klinicznych wskazują również, że terapia endokrynną jest mniej skuteczna u pacjentek, u których nie stwierdzono w komórkach rakowych ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz wykazano ekspresję receptorów HER2. Badania te wskazują także na większą skuteczność inhibitorów aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu niezależnie od statusu receptorowego pacjentek [228]. Ponadto, nie wykazano, żeby pacjentki o różnym statusie receptorowym HER2/neu (z ekspresją lub bez ekspresji) znacząco odmiennie reagowały na leczenie inhibitorami aromatazy [238].

Dodatkowo, przeprowadzone w ramach jednego z opracowań wtórnych **porównanie pośrednie między letrozolem i anastrozolem** wykazało lepszy profil bezpieczeństwa letrozolu w porównaniu do anastrozolu ($p < 0,05$) ze względu na rzadziej występujące bóle stawów ($p < 0,05$) oraz krwawienie z pochwy ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych różnic między letrozolem i anastrozolem w przypadku ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca ($p > 0,05$). Anastrozol okazał się nieco skuteczniejszy od letrozolu w kategorii przeżycia wolnego od choroby (DFS; $p < 0,05$), jednak charakterystyka pacjentek uczestniczących w badaniu z zastosowaniem anastrozolu wskazuje na ich lepszy stan zdrowia, co w konsekwencji mogło mieć wpływ na wyniki przeprowadzonego porównania [226].

Inhibitory aromatazy wykazują również większą skuteczność w porównaniu do konwencjonalnych terapii np. radioterapii, chemioterapii, zwłaszcza w odniesieniu do preparatów starszej generacji [224].

Porównanie profilu bezpieczeństwa inhibitorów aromatazy III generacji z tamoksyfenem nie wykazało istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: uderzeń gorąca, nudności, wymiotów, bólów mięśniowo-szkieletowych. Wykazano natomiast, że **inhibitory aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu rzadziej wywoływały poważne działania niepożądane takie jak: zdarzenia**

zatorowo-zakrzepowe, nowotwory endometrium oraz rzadziej wywoływały krwawienie z pochwy, natomiast częściej wywoływały zaburzenia związane z redukcją gęstości tkanki kostnej i większe ryzyko osteoporozy, a w konsekwencji złamań, którym można jednak przeciwdziałać monitorując regularnie stan układu kostnego, stosując dodatkowe leczenie np. bifosfonianami oraz poprzez modyfikację trybu życia[218], [219], [220], [221], [222], [223], [229], [230], [231], [232], [233], [241], [242], [246], [247], [248], [251], [252], [257], [260]. Dotychczasowe dane nie wskazują, żeby stosowanie inhibitorów aromatazy istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; potwierdzają to również wyniki badania klinicznego o akronimie NCIC CTG MA. 17, w którym bezpośrednio porównywano letrozol z placebo w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat [222], [223], [230], [245], [246]. Inhibitory aromatazy nie zwiększają również znacząco częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych w porównaniu do tamoksyfenu[223], [248], [252], [257]. **W zakresie profilu bezpieczeństwa letrozol okazał się równie dobrze tolerowany jak tamoksyfen i niewiele gorzej tolerowany od placebo** [227], [231], [241], [244], [246], [252], [255], [258].

Działania niepożądane wywołane stosowanymi metodami leczenia raka piersi u kobiet, znacząco wpływają na jakość ich życia. **Terapia hormonalna jest lepiej tolerowana od chemioterapii, głównie ze względu na ograniczoną, ostrą i przewlekłą toksyczność leczenia.** W badaniach klinicznych nie wykazano jednak, żeby istniały istotne różnice między uwzględnionymi terapiami hormonalnymi w zakresie oceny jakości życia [232], [233], [252]. Nie wykazano również istotnego wpływu oceny jakości życia na wybór opcji terapeutycznej [239], [240].

Najnowsze wytyczne zalecają stosowanie terapii endokrynnej w leczeniu hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie [225], [253], [258].

Podsumowując, wyniki badań klinicznych wykazują, że inhibitory aromatazy III generacji są co najmniej tak samo skuteczne, a często skuteczniejsze w leczeniu uzupełniającypierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie niż tamoksyfen, wywołując przy tym mniej działań niepożądanych, a letrozol jest również istotnie skuteczniejszy od placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, będąc niewiele gorzej tolerowany od placebo.

9. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) letrozolu (Etruzil®) stosowanego w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie w porównaniu do wybranych komparatorów: tamoksyfenu i anastrozolu oraz w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie po otrzymaniu wcześniej standardowej 5-letniej terapii uzupełniającej tamoksyfenem w porównaniu do placebo.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne

Leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania

Letrozol vs tamoksyfen (porównanie bezpośrednie)

- [1] Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A.S. et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2747-2757.
- [2] Thürlimann B., Keshaviah A., Mouridsen H. et al. BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (Suppl. 16): 6S.
- [3] Mouridsen H.T., Keshaviah A., Mauriac L. et al. BIG 1-98: A randomized double-blind phase III study comparing letrozole and tamoxifen given in sequence vs. alone as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.: ASCO annual meeting proceedings.* 2006; 24: LBA528. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/779/CN-00773779/frame.html>, styczeń 2012.
- [4] Wardley A.M. Emerging data on optimal adjuvant endocrine therapy: Breast International Group trial 1-98/MA.17. *Clin. Breast Cancer.* 2006; 6 (Suppl. 2): S45-50.
- [5] Forbes J.F. The use of early adjuvant aromatase inhibitor therapy: contributions from the BIG 1-98 letrozole trial. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (2 Suppl. 7): S2-7.
- [6] Monnier A. The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98. *Breast.* 2006; 15 (Suppl. 1): S21-29.
- [7] Coates A.S., Keshaviah A., Thürlimann B. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 486-492.
- [8] Viale G., Regan M.M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3846-3852.
- [9] Mouridsen H., Keshaviah A., Coates A.S. et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5715-5722.
- [10] Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5569-5575.
- [11] Koeberle D., Thürlimann B. Letrozole as upfront endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: BIG 1-98. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 55-66.
- [12] Mauriac L., Keshaviah A., Debled M. et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 859-867. Monnier A.M. The Breast International Group 1-98 trial: big results for women with hormone-sensitive early breast cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2007; 7: 627-634.
- [13] Giobbie-Hurder A.E., Gelber R.D. Design and evolution of big 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer - BIG 1-98 collaborative and international breast cancer study groups [Abstract No. 192P]. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (Suppl. 8): 80.
- [14] Crivellari D., Sun Z., Coates A.S. et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1972-1979.

- [15] Doughty J.C. A review of the BIG results: the Breast International Group 1-98 trial analyses. *Breast*. 2008; 17 (Suppl. 1): S9-S14.
- [16] Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 23-28.
- [17] Wardley A.M. Understanding the BIG results: Insights from the BIG 1-98 trial analyses. *Adv. Ther.* 2008; 25: 1257-1275.
- [18] Mouridsen H., Giobbie-Hurder A., Goldhirsch A. et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 766-776.
- [19] Rabaglio M., Sun Z., Price K.N. et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1489-1498.
- [20] Joerger M., Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast*. 2009; 18 (Suppl. 3): S78-82.
- [21] Sun Z., Goldhirsch A., Price K.N. et al. Bone Quality Test (BQT) scores of fingernails in postmenopausal patients treated with adjuvant letrozole or tamoxifen for early breast cancer. *Breast*. 2009; 18: 84-88.
- [22] Desmedt C., Giobbie-Hurder A., Neven P. et al. The gene expression grade index: a potential predictor of relapse for endocrine-treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. *BMC Med. Genomics*. 2009; 2: 40.
- [23] Giobbie-Hurder A., Price K.N., Gelber R.D. International Breast Cancer Study Group; BIG 1-98 Collaborative Group. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin. Trials*. 2009; 6: 272-287.
- [24] Antonov J., Popovici V., Delorenzi M. et al. Molecular risk assessment of BIG1-98 participants by expression profiling using RNA from archival tissue. *BMC Cancer*. 2010; 10: 37.
- [25] Kelly C.M., Buzdar A.U. Aromatase inhibitors alone or in sequence with tamoxifen – clinical evaluation of the BIG 1-98 trial. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 489-492.
- [26] Phillips K.A., Ribí K., Sun Z. et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. *Breast*. 2010; 19: 388-395.
- [27] Phillips K.A., Aldridge J., Ribí K. et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 126: 221-226.
- [28] Colleoni M., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1117-1124.
- [29] Regan M.M., Price K.N., Giobbie-Hurder A. et al. Interpreting breast international group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13: 209.
- [30] Viale G., Regan M.M., Dell'Orto P. et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG1-98 randomized trial. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2201-2207.
- [31] Badanie kliniczne NCT00004205 BIG 1-98.
- [32] Buzdar A.U., Baum M., Cusick J. Letrozole or Tamoxifen in Early Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1528-1530.
- [33] Mouridsen H. Sequential letrozole (Femara) and tamoxifen (Novaldex) for postmenopausal, endocrine-responsive breast cancer. American Society of Hematology, 50th Annual Meeting and Exposition.
- [34] Monnier A.M. The Breast International Group 1-98 trial: big results for women with hormone-sensitive early breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007; 7: 627-634.
- [35] Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1101-1108.
- [36] Fricker J. Letrozole better than tamoxifen in postmenopausal women. *Lancet*. 2005; 6: 137.

- [37] Kreutzkamp B. Hormone receptor-positive breast carcinoma: Comparative disease-free survival of patients under letrozole-tamoxifen sequence therapies and letrozole monotherapy. [Hormonrezeptor-positives mammakarzinom. vergleichbares krankheitsfreies überleben unter letrozol-tamoxifen-sequenztherapien und letrozol-monotherapie]. Arzneimitteltherapie. 2010; 28:105-106.

Letrozol vs anastrozol (porównanie bezpośrednie)

- [38] Badanie kliniczne NCT00248170
FACE <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00248170?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=15>, styczeń 2012.
- [39] O'Shaughnessy J. A decade of letrozole:FACE. Breast Cancer Res Treat. 2007; 105 (Suppl. 1): 67-74.
- [40] Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? Cancer Invest. 2007; 25: 14-18.
- [41] Monnier A. Refining the postmenopausal breast cancer treatment paradigm: the FACE trial. Expert Rev. Anticancer Ther. 2006;6:1355-1359.
- [42] de Boer R., Burris H.A., Monnier A. et al. The Head to Head trial: Letrozole vs anastrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with node positive breast cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 582.

Letrozol vs anastrozol (porównanie pośrednie – badania potencjalnie przydatne)

- [43] Dowsett M., Welch H., Blackman G.M. et al. A randomised, double blind, parallel-group trial to evaluate the effect of Arimidex (anastrozole) on the pharmacokinetics of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res. Treat. 1997; 46: 30. Abstract No.103.
- [44] Baum M., Houghton J. Arimidex, tamoxifen alone or in combination (ATAC) adjuvant trial in postmenopausal breast cancer. 6th International Conference Adjuvant therapy for Primary Breast Cancer. 1998.
- [45] Jackson T.L., Duffy S.R. et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial: The Effectiveness of Transvaginal Ultrasonography and Diagnostic Hysteroscopy in the Prediction of Endometrial Abnormalities in Asymptomatic Postmenopausal Women. 23rd Annual SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM – December 6–9, 2000 pp. 63 abstract 232.
- [46] Jackson T.L., Duffy S.R. et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial: Transvaginal Ultrasound Scan Findings Overestimate Observed Pathological Findings in Postmenopausal Gynaecologically Asymptomatic Women before Treatment. 23rd Annual SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM – December 6–9, 2000 pp. 64 abstract 233.
- [47] Jackson T.L., Duffy S.R. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: Baseline endometrial sub-protocol data. 2nd European Breast Cancer Conference. 2000.
- [48] Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women: Baseline patient and tumour characteristics. 2nd European Breast Cancer Conference, Brussels, 26-30 September 2000.
- [49] Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. Breast Cancer Research & Treatment. 2001; 69: 210.
- [50] Tobias J. ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial in post-menopausal patients with operable breast cancer [abstract]. Eur. J. Cancer. 2001; 37 (Suppl. 6): S171.
- [51] Duffy S. Gynaecological adverse events and hysterectomies in the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. Eur. J. Nat. Cancer. 2005; Suppl. 3: 75, abstrakt 268.
- [52] Dowsett M., Cuzick J., Howell A. et al. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br. J. Cancer. 2001; 85: 317-324.

- [53] Sainsbury R. ATAC Trialists Group. Anastrozole is superior to tamoxifen in the treatment of post-menopausal women with early breast cancer - first results of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, alone or in combination) trial. *Int. J. Cancer.* 2002; (Suppl. 13): 137.
- [54] Duffy S., Jackson T. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, alone or in combination) early breast cancer trial in postmenopausal patients: endometrial sub-protocol results. *Int. J. Cancer.* 2002; (Suppl. 13): 137.
- [55] Duffy S., Jackson T. Fewer endometrial abnormalities with anastrozole than tamoxifen: Endometrial subprotocol results for the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, Alone or in Conjunction) early breast cancer (EBC) trial in postmenopausal (PM) patients (on behalf of the ATAC Trialists's Group). *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 5): 39.
- [56] Duffy S.R., Jackson T. The ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) early breast cancer (EBC) trial in postmenopausal (PM) patients: endometrial sub-protocol results. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 2002; 21: 40a, Abstract.
- [57] Distler W., Raab G., Jager W. et al. First results of the adjuvant ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial in postmenopausal patients with operable breast cancer. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology.* 2002; 128: S51.
- [58] Fallowfield L., Cella D. Assessing the quality of life (QoL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, Alone or in Conjunction) adjuvant breast cancer trial (ATAC Trialists's Group). *Ann. Oncol.* 2002; 13: 145.
- [59] Fallowfield L. Assessing the quality of life (QOL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer (BC) trial. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 40a.
- [60] Fallowfield L. Assessing the quality of life (QoL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, Alone or in Conjunction) adjuvant breast cancer trial (ATAC Trialists's Group) [abstract no: 145]. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 5): 40.
- [61] Tobias J.S., The-ATAC-Trialists'-Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (PM) women [abstract]. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38: S92.
- [62] Baum M. Anastrozole (A) is superior to tamoxifen (T) in treatment of postmenopausal (PM) women with early breast cancer (EBC) - First results of the ATAC ('Arimidex' tamoxifen, Alone or in Conjunction) trial (on behalf of the ATAC Trialists's Group). *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 5): 32.
- [63] Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal patients: factors influencing the success of patient recruitment. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38: 1984-1986.
- [64] Baum M., Budzar A.U., Cuzick J. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 2131-2139.
- [65] Baum M., Budzar A., Cuzick J. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer.* 2003; 98: 1802-1810.
- [66] Tobias J.S. Anastrozole maintains a beneficial efficacy and side effect profile: updated results from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial [abstract]. *Eur. J. Cancer.* 2003; 1: 11.
- [67] Budzar A. Anastrozole as adjuvant therapy for early-stage breast cancer: implications of the ATAC trial. *Clin. Breast Cancer.* 2003; 4 (Suppl. 1): S42-48.
- [68] Budzar A.U., ATAC trialists' group. 'Arimidex' (anastrozole) versus tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer-efficacy overview. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 399-403.
- [69] Duffy S., Jackson T.L., Lansdown M. et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *BJOG.* 2003; 110: 1099-1106.
- [70] Locker G.Y., Sainsbury J.R., Cuzick J. ATAC Trialists' Group. Breast surgery in the 'Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial: American women are more likely than women from the United Kingdom to undergo mastectomy. *Cancer.* 2004; 101: 735-740.

- [71] Buzdar A.U. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: an update. *Clin. Breast Cancer*. 2004; 5 (Suppl. 1): S6-S12.
- [72] Jenkins V., Shilling V., Fallowfield L. et al. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology*. 2004; 13: 61-66.
- [73] Dowsett M. Biomarker investigations from the ATAC trial: the role of TA01. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 87 (Suppl. 1): S11-18.
- [74] Duffy S.R., Taylor L. Molecular markers in the endometrium at baseline of postmenopausal patients with early breast cancer in the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone, or in combination) trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 1921-1927.
- [75] Fallowfield L., Cella D., Cuzick J. et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4261-4271.
- [76] Duffy S., Jackson T.L., Lansdown M. et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 294-301.
- [77] Dowsett M., Cuzick J., Wale C. et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7512-7517.
- [78] Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365:60-62.
- [79] Buzdar A., Howell A., Cuzick J. et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 633-643.
- [80] Eastell R., Hannon R.A., Cuzick J. et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 1215-1223.
- [81] Duffy S., Jackson T.L., Lansdown M. et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 545-553.
- [82] Cella D., Fallowfield L., Barker P. et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100: 273-284.
- [83] Buzdar A.U., Cuzick J. Anastrozole as an adjuvant endocrine treatment for postmenopausal patients with breast cancer: emerging data. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1037-1048.
- [84] Howell A. The 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial: a step forward in the treatment of early breast cancer. *Rev. Recent Clin. Trials*. 2006; 1: 207-215.
- [85] Cuzick J. The ATAC trial: the vanguard trial for use of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7: 1089-1094.
- [86] Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 45-53.
- [87] Dowsett M., Allred C., Knox J. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1059-1065.
- [88] Cuzick J., Sestak I., Cella D. et al. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 1143-1148.
- [89] Eastell R., Adams J.E., Coleman R.E. et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1051-1057.
- [90] Duffy S.R., Distler W., Howell A. et al. A lower incidence of gynecologic adverse events and interventions with anastrozole than with tamoxifen in the ATAC trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200: 80.e1-7.
- [91] Sestak I., Cuzick J., Sapunar F. et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 866-872.

- [92] Sestak I., Sapunar F., Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4961-4965.
- [93] Dowsett M., Cuzick J., Wale C. et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1829-1834.
- [94] Duffy S., Jackson T.L., Lansdown M. et al. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. *J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 30: 596-604.
- [95] Sestak I., Distler W., Forbes J.F. et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3411-3415.
- [96] Cuzick J., Sestak I., Baum M. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1135-1141.
- [97] Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4273-4278.
- [98] Eastell R., Adams J., Clack G. et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 857-862.
- [99] Ring A., Sestak I., Baum M. et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without recurrence: A retrospective analysis of the arimidex, tamoxifen alone or in combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4266-4272.
- [100] Ucci G. Inappropriate ATAC on tamoxifen. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 314-315.
- [101] Needleman S.J., Tobias J.S. Review of the ATAC study: Tamoxifen versus anastrozole in early-stage breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2008; 8: 1871-1881.
- [102] Ranganathan A., Moore Z. Retrospective quantitative analysis of the estrogen and progesterone receptors and analysis of HER2 status among patients with breast cancer in the Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Adjuvant Phase III Trial. The 29-th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio. 2006.
- [103] Gnant M. 10 years of ATAC: one question answered, many others unresolved. *The Lancet.* 2010; 11: 1109-1110.
- [104] Sawada S., Sato K., Kusuhara M. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen on lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with early breast cancer. *Acta Oncol.* 2005; 44: 134-141.
- [105] Bonanni B., Serrano D., Gandini S. et al. Randomized biomarker trial of anastrozole or low-dose tamoxifen or their combination in subjects with breast intraepithelial neoplasia. *Clin. Cancer. Res.* 2009; 15: 7053-7060.

Przedłużone leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania

Letrozol vs placebo (porównanie bezpośrednie)

- [106] Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1793-1802.
- [107] DeGrendele H., O'Shaughnessy J.A. Benefit of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2003; 4: 311-312.
- [108] Ingle J., Goss P., Tu D. NCIC CTG MA17: increasing benefit of letrozole with longer duration of treatment as measured by the hazard ratio of disease recurrence over time. *Eur. J. Nat. Cancer.* 2005; Suppl. 3: 74, abstract 266.
- [109] Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1262-1271.
- [110] Whelan T.J., Goss P.E., Ingle J.N. et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6931-6940.
- [111] Wasan K.M., Goss P.E., Pritchard P.H. et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann. Oncol.* 2005; 16: 707-715.

- [112] Mann B.S., Johnson J.R., Kelly R. et al. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 5671-5677.
- [113] Maunsell E., Au H.J., Palmer M.J. et al. Health-related quality of life in breast cancer survivors after 5 years of adjuvant tamoxifen [abstract]. *Qual. Life Res.* 2005; 14: 2092.
- [114] Abetz L., Barghout V., de la Loge C. et al. No differences in quality of life for letrozole relative to placebo in postmenopausal women with early breast cancer regardless of age: results from the MA-17 study. *Eur. J. Cancer.* 2005; 3: 96.
- [115] Goss P.E. Preventing relapse beyond 5 years: the MA.17 extended adjuvant trial. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (2 Suppl. 7): S8-12.
- [116] Goss P. Breaking the 5-year barrier: Results from the MA.17 extended adjuvant trial in women who have completed adjuvant tamoxifen treatment. *Eur. J. Cancer.* 2006; 4 (Suppl. 9): 10-15.
- [117] Moy B., Tu D., Pater J.L. et al. Clinical outcomes of ethnic minority women in MA.17: a trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1637-1643.
- [118] Perez E.A., Josse R.G., Pritchard K.I. et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3629-3635.
- [119] Pritchard K.I., Goss P.E., Shepherd L. The extended adjuvant NCIC CTG MA.17 trials: Initial and rerandomization studies. *Breast.* 2006; 15: (Suppl. 1): S14-S20.
- [120] Ingle J.N., Tu D., Pater J.L. et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 99: 295-300.
- [121] Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2006-2011.
- [122] Goss E. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 45-53.
- [123] Goss P.E., Muss H.B., Ingle J.N., et al. Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. *Clin. Breast Cancer.* 2008; 8:411-417.
- [124] Goss P.E., Ingle J.N., Pater J.L. et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1948-1955.
- [125] Goss P.E. Extending the benefits of adjuvant therapy in early HR+ breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 45-52.
- [126] Ingle J.N., Tu D., Pater J.L. et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 877-882.
- [127] Chapman J.A., Meng D., Shepherd L. et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 252-260.
- [128] Muss H.B., Tu D., Ingle J.N. et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1956-1964.
- [129] Cigler T., Tu D., Yaffe M.J. et al. A randomized, placebo-controlled trial NCIC CTG MAP1 examining the effects of letrozole on mammographic breast density and other end organs in postmenopausal women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 427-435.
- [130] Gelmon K. Prescribing extended adjuvant letrozole. *The Breast.* 2007; 16: 446-455.
- [131] Badanie NCIC CTG NCT00754845.
- [132] Goss P.E., Ingle J.N., Palmer M.J. et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 (letrozole vs placebo to letrozole vs placebo) post unblinding. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94 (Suppl. 1): S10, abstract 16.

- [133] Ingle J., Goss P., Tu D. Analysis of duration of letrozole extended adjuvant therapy as measured by hazard ratios of disease recurrence over time for patients on NCIC CTG MA.17. treatment as measured by the hazard ratio of disease recurrence over time. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94 (Suppl. 1): S10.
- [134] Goss P., Ingle J., Tu D. NCIC CTG MA17: disease free survival according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor. *Eur. J. Nat. Cancer.* 2005; Suppl. 3: 74-75, abstract 267.
- [135] Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *J. Clin. Oncol. ASCO Ann. Meet. Proc.* 2004; 22 (Suppl.): 847.
- [136] Robert N.J., Goss P.E., Ingle J.N. et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 (letrozole vs placebo to letrozole vs placebo) post unblinding. *J. Clin. Oncol. ASCO Ann. Meet. Proc.* 2006; 24 (Suppl.): 18, abstract 550.
- [137] Ingle J., Tu D., Shephard L. et al. NCIC CTG MA.17: Intention to treat analysis (ITT) of randomized patients after a median follow-up of 54 months. *J. Clin. Oncol. ASCO Ann. Meet. Proc.* 2006; 24 (Suppl.): 18, abstract 549.
- [138] Muss H.B., Tu D., Ingle J.N. et al. The benefits of letrozole in postmenopausal women with early stage breast cancer who have had five years of tamoxifen are independent of age. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100 (Suppl. 1): S23, abstract 102.

B. Badania nieopublikowane (dotyczące letrozolu)

- [139] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541086?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=1>, styczeń 2012.
- [140] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651976?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=11>, styczeń 2012.
- [141] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553410?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=12>, styczeń 2012.
- [142] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00382070?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=17>, styczeń 2012.
- [143] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00332852?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=24>, styczeń 2012.
- [144] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00329940?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=25>, styczeń 2012.
- [145] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00237224?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=30>, styczeń 2012.
- [146] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00171704?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=45>, styczeń 2012.
- [147] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064635?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=47>, styczeń 2012.
- [148] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249456?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=54>, styczeń 2012.
- [149] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688909?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=67>, styczeń 2012.
- [150] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004205?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=72>, styczeń 2012.
- [151] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00913016?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=89>, styczeń 2012.
- [152] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00893061?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=98>, styczeń 2012.
- [153] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01069211?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=100>, styczeń 2012.
- [154] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00762294?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=101>, styczeń 2012.
- [155] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00897065?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=102>, styczeń 2012.
- [156] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00908531?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=106>, styczeń 2012.
- [157] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01127295?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=131>, styczeń 2012.
- [158] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00681928?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=143>, styczeń 2012.
- [159] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719966?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=144>, styczeń 2012.
- [160] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00291109?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=148>, styczeń 2012.
- [161] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00463489?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=149>, styczeń 2012.
- [162] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00111241?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=150>, styczeń 2012.
- [163] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00681122?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=152>, styczeń 2012.
- [164] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00973505?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=153>, styczeń 2012.
- [165] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00653718?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=156>, styczeń 2012.
- [166] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300871?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=157>, styczeń 2012.
- [167] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00603967?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=163>, styczeń 2012.
- [168] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272570?term=Letrozole+AND+Breast+Cancer&rank=166>, styczeń 2012.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

- [169] Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil® (letrozol).
- [170] Raport FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020726s014lbl.pdf, styczeń 2012.
- [171] Raport FDA <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm286617.htm>, styczeń 2012.
- [172] Raport FDA <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123353.htm>, styczeń 2012.
- [173] Health Canada. Endorsed Important Safety Information on Femara® (letrozole) 17 November 2005.
- [174] Health Canada. Letrozole Fact Sheet (Teva Canada Limited). http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/teva-letrozole_fs_fd_137039-eng.php, styczeń 2012.
- [175] Health Canada. Letrozole Dear Health Care Professional Letter (Teva Canada Limited). http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/notice-avis/conditions/teva-letrozole_dhctl_lapds_137039-eng.pdf, styczeń 2012.
- [176] Tomao F., Spinelli G., Vici P. et al. Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011; 11: 1253-1263.
- [177] Tang S.C. Women and bone health: maximizing the benefits of aromatase inhibitor therapy. *Oncology.* 2010; 79: 13-26.
- [178] Janni W., Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 249-261.
- [179] Ghazi M., Roux C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 805-811.
- [180] Ewer M.S., Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer.* 2009; 115: 1813-1826.
- [181] Bundred N.J. Aromatase inhibitors and bone health. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21: 60-67.
- [182] Yamamoto Y., Iwase H. Safety profiles of aromatase inhibitors and selective estrogen-receptor modulators in the treatment of early breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13: 384-94.
- [183] Hadji P. Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008; 15: 73-90.
- [184] Henry N.L., Giles J.T., Ang D. et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 111: 365-372.
- [185] Brufsky A.M. Managing bone loss in women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin. Breast Cancer.* 2007; 8 (Suppl. 1): S22-34.
- [186] Hadji P., Bundred N. Reducing the risk of cancer treatment-associated bone loss in patients with breast cancer. *Semin. Oncol.* 2007; 34 (6 Suppl. 4): S4-10.
- [187] Perez E.A. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 75-89.
- [188] Miki Y., Suzuki T., Sasano H. Aromatase inhibitor and bone. *Biomed. Pharmacother.* 2007; 61: 540-542.
- [189] Winters L., Habin K., Gallagher J. Aromatase inhibitors and musculoskeletal pain in patients with breast cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2007; 11: 433-439.
- [190] Jonat W., Hilpert F., Kaufmann M. Aromatase inhibitors: a safety comparison. *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6: 165-174.
- [191] Lewis S. Do endocrine treatments for breast cancer have a negative impact on lipid profiles and cardiovascular risk in postmenopausal women? *Am. Heart J.* 2007; 153: 182-188.
- [192] Monnier A. Aromatase inhibitors and evolution of the lipid profile. *Adv. Oncol.* 2009; 12-18.
- [193] Lønning P.E. Bone safety of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006; 16 (Suppl. 2): 518-520.
- [194] Morales L., Timmerman D., Neven P. et al. Endometrial safety of third generation aromatase inhibitors versus tamoxifen in breast cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006; 16 (Suppl. 2): 515-517.
- [195] Venturini M., Del Mastro L. Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 548-556.
- [196] Bertolini E., Letho-Gyselinck H., Prati C. et al. Rheumatoid arthritis and aromatase inhibitors. *Joint Bone Spine.* 2011; 78: 62-64.

- [197] Perez E.A., Weilbaecher K. Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology (Williston Park)*. 2006; 20: 1029-1039.
- [198] Brufsky A. Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (2 Suppl. 7): S13-17.
- [199] Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: the Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast*. 2006; 15 (Suppl. 1): S30-40.
- [200] Chlebowski R.T., Anderson G.L., Geller M. et al. Coronary heart disease and stroke with aromatase inhibitor, tamoxifen, and menopausal hormone therapy use. *Clin. Breast Cancer*. 2006; 6 (SUPPL. 2): S58-S64.
- [201] Bundred N.J. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br. J. Cancer*. 2005; 93 (Suppl. 1): S23-27.
- [202] Gradishar W.J. Safety considerations of adjuvant therapy in early breast cancer in postmenopausal women. *Oncology*. 2005; 69: 1-9.
- [203] Mackey J.R., Joy A.A. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2005; 114: 1010-1015.
- [204] Aapro M.S. Long-term implications of bone loss in breast cancer. *Breast*. 2004; 13 (Suppl. 1): S29-37.
- [205] Jackson J., Miller W.R., Dixon J.M. Safety issues surrounding the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin. Drug Saf.* 2003; 2: 73-86.
- [206] Mortimer J.E., Urban J.H. Long-term toxicities of selective estrogen-receptor modulators and antiaromatase agents. *Oncology (Williston Park)*. 2003; 17: 652-629.
- [207] Rugo H.S. Strategies for the prevention of treatment-related bone loss in women receiving adjuvant hormonal therapy. *Clin. Breast Cancer*. 2007; 7 (SUPPL. 1): S21-S28.
- [208] Manzoni M., Bencardino K., Chatzileontiadou S. et al. New agents in medical oncology and the risk of venous thromboembolism. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2007; 26: 185-194.
- [209] Perez E.A. The balance between risks and benefits: Long-term use of aromatase inhibitors. *Eur. J. Cancer*. 2006; (Suppl.) 4: 16-25.
- [210] Conte P., Frassoldati A. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: Putting safety issues into perspective. *Breast J.* 2007; 13: 28-35.
- [211] Thomas R., Williams M., Marshall C. et al. Switching to letrozole or exemestane improves hot flashes, mood and quality of life in tamoxifen intolerant women. *Br. J. Cancer*. 2008; 98: 1494-1499.
- [212] Morales L., Pans S., Verschueren K. et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3147-3152.
- [213] Dixon J.M., Renshaw L., Langridge C. et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 125: 741-749.
- [214] McCaig F.M., Renshaw L., Williams L. et al. A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119: 643-651.
- [215] Dixon J.M., Renshaw L., Young O. et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1671-1676.
- [216] Dixon J.M., Renshaw L., Young O. et al. Letrozole suppresses plasma oestradiol (E2) levels more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18 Suppl.): 15s.

D. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy)

- [217] Health Canada. Issues Analysis Summary. Regulatory Experiences in Adjuvant Therapy of Hormone Responsive Issues Analysis Summary Early Breast Cancer - No Overall Survival Benefit Demonstrated Following Approval Based on Disease-Free Survival. 5 September 2007.
- [218] Hadji P., Aapro M.S., Body J.J. et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: Practical guidance for prevention and treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2546-2555.
- [219] Abdel-Razeq H., Awidi A. Bone health in breast cancer survivors. *J. Cancer Res. Ther.* 2011; 7: 256-263.

- [220] Edwards B.J., Raisch D.W., Shankaran V. et al. Cancer therapy associated bone loss: Implications for hip fractures in mid-life women with breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 560-568.
- [221] Hadji P., Body J.J., Aapro M.S. et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1407-1416.
- [222] Nabholz J.M., Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf.* 2006; 29: 785-801.
- [223] Pritchard K.I., Abramson B.L. Cardiovascular health and aromatase inhibitors. *Drugs.* 2006; 66: 1727-1740.
- [224] Arora A., Potter J.F. Aromatase inhibitors: current indications and future prospects for treatment of postmenopausal breast cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 611-616.
- [225] Bernardi D., Errante D., Fentiman I.S. et al. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol.* 2008; 47: 187-198.
- [226] Barry M., Kell M.R. Enhancing the adjuvant treatment of hormone receptor positive breast cancer. *Breast J.* 2009; 15: 194-198.
- [227] Harbeck N. Never too late: reducing late breast cancer relapse risk. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 3295-3305.
- [228] Rastelli F., Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori.* 2008; 94: 370-383.
- [229] Carpenter R. Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 746-755.
- [230] Eisen A., Trudeau M., Shelley W. et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 157-174.
- [231] Ellis M.J., Rigden C.E. Initial versus sequential adjuvant aromatase inhibitor therapy: a review of the current data. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 2479-2487.
- [232] Hind D., Ward S., De Nigris E. et al. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2007; 11: iii-iv, ix-xi, 1-134.
- [233] Mouridsen H.T. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 1609-1621.
- [234] Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1671-1684.
- [235] Choueiri T.K., Alemany C.A., Abou-Jawde R.M. et al. Role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1199-11214.
- [236] Cummings F.J. Evolving uses of hormonal agents for breast cancer therapy. *Clin. Ther.* 2002; 24 (Suppl. C): C3-25.
- [237] Dellapasqua S., Colleoni M. Letrozole. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6: 251-259.
- [238] Dhesy-Thind B., Pritchard K.I., Messersmith H. et al. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109: 209-229.
- [239] Goodwin P.J., Black J.T., Bordeleau L.J. et al. Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer - Taking stock. *J. Nat. Cancer Inst.* 2003; 95: 263-281.
- [240] Lemieux J., Goodwin P.J., Bordeleau L.J. et al. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: An updated systematic review (2001-2009). *J. Nat. Cancer Inst.* 2011; 103: 178-231.
- [241] Morandi P., Rouzier R., Altundag K. et al. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer.* 2004; 101: 1482-1489.
- [242] Tobias J.S. Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: implications for treatment and prevention. *Ann Oncol.* 2004 Dec;15(12):1738-47.
- [243] Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3317-3327.
- [244] Simpson D., Curran M.P., Perry C.M. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs.* 2004; 64: 1213-1230.

- [245] Younus M., Kissner M., Reich L. et al. Putting the cardiovascular safety of aromatase inhibitors in patients with early breast cancer into perspective: A systematic review of the literature. *Drug Safety*. 2011; 34: 1125-1149.
- [246] Josefsson M.L., Leinster S.J. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. *Breast*. 2010; 19: 76-83.
- [247] Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 509-518.
- [248] Cuppone F., Bria E., Verma S. et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008; 112: 260-267.
- [249] Chlebowski R.T., Geller M.L. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology*. 2007; 71: 1-9.
- [250] Deitcher S.R., Gomes M.P. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: A systematic review. *Cancer*. 2004; 101: 439-449.
- [251] Augustovski F., Pichon Riviere A., Alcaraz A. et al. Aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and exemestane) for adjuvant therapy in early breast cancer. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida No.632006
- [252] NICE. Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor- positive breast cancer. 2006, aktualizacja 2009.
- [253] NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Guideline 2009.
- [254] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Aromatase inhibitors in breast cancer - early assessment briefs (Alert). Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2005.
- [255] Jahanzeb M. Reducing the risk for breast cancer recurrence after completion of tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Clin. Ther.* 2007; 29: 1535-1547.
- [256] Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5287-5312.
- [257] Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Nat. Cancer Inst.* 2011; 103: 1299-1309.
- [258] Pichon Riviere A., Augustovski F., Alcaraz A. et al. Extended adjuvant treatment with letrozole in breast cancer after 5 years of tamoxifen therapy. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida No.612005.
- [259] Lonning P.E. Evolution of endocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2010; 19: S19-30.
- [260] Khanduri S., Dodwell D.J. Aromatase inhibitors and musculoskeletal symptoms. *Breast*. 2008; 17: 78-81.

E. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [261] Rutgers E., Piccart-Gebhart M.J., Bogaerts J. et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur. J. Cancer*. 2011; 47: 2742-2749.
- [262] Glück S., Gorouhi F. Clinical and economic benefits of aromatase inhibitor therapy in early-stage breast cancer. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2011; 68: 1699-1706.
- [263] Bria E., Carlini P., Cuppone F., et al. Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2010; 10: 1239-1253.
- [264] Johnston S., Pippin J. Jr., Pivot X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538-5546.
- [265] Sherrill B., Sherif B., Amonkar M.M. et al. Quality-adjusted survival analysis of first-line treatment of hormone-receptor-positive HER2+ metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27: 2245-2252.

- [266] Sherrill B., Amonkar M.M., Sherif B. et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Oncologist*. 2010; 15: 944-953.
- [267] Schwartzberg L.S., Franco S.X., Florance A. et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2010; 15: 122-129.
- [268] O'Rourke L., Pegram M., Press M. et al. First-line lapatinib combined with letrozole versus letrozole alone for hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): Subgroup analyses of borderline FISH+, IHC 2+, HER2 unknown (UNK), and treatment-naïve (TN) populations from EGF30008 [abstract no. 1062]. *J. Clin. Oncol.: ASCO annual meeting proceedings*. 2009; 27 (15S Part I): 56.
- [269] Finn R.S., Press M., Dering J. et al. Progression-free survival (PFS) of patients with HER2-negative, estrogen-receptor (ER)-low metastatic breast cancer (MBC) with the addition of lapatinib to letrozole: Biomarker results of EGF30008 [abstract no. 1018]. *J. Clin. Oncol.: ASCO annual meeting proceedings*. 2009; 27 (15S Part I): 45.
- [270] Platek G.T., Koehler M., Gagnon R. et al. Relevance of serum HER2 extracellular domain (sECD) in EGF30008, a study of letrozole & lapatinib in patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) [abstract no. 1019]. *J. Clin. Oncol.: ASCO annual meeting proceedings*. 2009; 27 (15S Part I): 45.
- [271] Chen Y.Y., DeVries S., Anderson J. et al. Pathologic and biologic response to preoperative endocrine therapy in patients with ER-positive ductal carcinoma in situ. *BMC Cancer*. 2009; 9: 285.
- [272] Nabholz J.M., Mouret-Reynier M.A., Durando X. et al. Comparative review of anastrozole, letrozole and exemestane in the management of early breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother*. 2009; 10: 1435-1447.
- [273] Jang R.W., Doherty M., Hopkins J.J. et al. A case of prolonged disease-free survival in a patient with choroidal metastasis from breast cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol*. 2009; 6: 118-121.
- [274] Jakesz R., Greil R., Gnant M. et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J. Natl. Cancer Inst*. 2007; 99: 1845-1853.
- [275] Jhaveri K., Halperin P., Shin S.J. et al. Erythema nodosum secondary to aromatase inhibitor use in breast cancer patients: case reports and review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat*. 2007; 106: 315-318.
- [276] Goss P., Bondarenko I.N., Manikhas G.N. et al. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 4961-4966.
- [277] Goss P.E., Bondarenko I.N., Manikhas G.N. et al. Phase 3 study of atamestane + toremifene vs. letrozole in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24 (18 Suppl.): 9s.
- [278] Wu M., Goss P.E. Update on the use of letrozole in breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007; 8: 2329-2345.
- [279] Amar S., Roy V., Perez E.A. Letrozole: present and future role in the treatment of breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007; 8: 1965-1975.
- [280] Dixon J.M. Aromatase inhibitors in early breast cancer therapy: a variety of treatment strategies. *Expert Opin. Pharmacother*. 2006; 7: 2465-2479.
- [281] Grana G. Adjuvant aromatase inhibitor therapy for early breast cancer: A review of the most recent data. *J. Surg. Oncol*. 2006; 93: 585-592.
- [282] Abrial C., Leheurteur M., Cabrespine A. et al. Does survival increase in metastatic breast cancer with recently available anticancer drugs? *Oncol. Res*. 2006; 15: 431-439.
- [283] Henderson I.C., Piccart-Gebhart M.J. The evolving role of aromatase inhibitors in adjuvant breast cancer therapy. *Clin. Breast Cancer*. 2005; 6: 206-215.
- [284] No authors listed. Adjuvant hormone therapy for breast cancer: alternatives to tamoxifen. *Pres. Int*. 2005; 14: 108-110.
- [285] Ingle J.N., Suman V.J. Aromatase inhibitors for therapy of advanced breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2005; 95: 113-119.
- [286] Howell A., Buzdar A. Are aromatase inhibitors superior to antiestrogens? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2005; 93: 237-247.

- [287] Ansari T.N., Mahmood A., Hussain I. et al. Efficacy of letrozole for advanced breast cancer in postmenopausal patients. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2005; 15: 204-206.
- [288] Huober J., Krainick-Strobel U., Kurek R. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2004; 5: 341-347.
- [289] Thomas R., Godward S., Makris A. et al. Giving patients a choice improves quality of life: a multi-centre, investigator-blind, randomised, crossover study comparing letrozole with anastrozole. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2004; 16: 485-491.
- [290] Chung C.T., Carlson R.W. Adjuvant aromatase inhibitors following tamoxifen for early-stage breast cancer in postmenopausal women: what do we really know? *Clin. Breast Cancer.* 2004; 5 (Suppl. 1): S18-23.
- [291] Buzdar A.U. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3199-3200.
- [292] Sainsbury R. Aromatase inhibition in the treatment of advanced breast cancer: is there a relationship between potency and clinical efficacy? *Br. J. Cancer.* 2004; 90: 1733-1739.
- [293] Campos S.M. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist.* 2004; 9: 126-136.
- [294] Haynes B.P., Dowsett M., Miller W.R. et al. The pharmacology of letrozole. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 87: 35-45.
- [295] Ingle J.N., Suman V.J. Aromatase inhibitors versus tamoxifen for management of postmenopausal breast cancer in the advanced disease and neoadjuvant settings. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 313-319.
- [296] Ellis M.J., Rosen E., Dressman H. et al. Neoadjuvant comparisons of aromatase inhibitors and tamoxifen: pretreatment determinants of response and on-treatment effect. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 301-307.
- [297] Dixon J.M., Jackson J., Renshaw L. et al. Neoadjuvant tamoxifen and aromatase inhibitors: comparisons and clinical outcomes. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 295-299.
- [298] Sayer H.G., Höffken K. Hormone therapy, chemotherapy and immunotherapy in breast carcinoma. The best strategy for your patient. *MMW Fortschr. Med.* 2003; 145: 40-42.
- [299] Toi M., Bando H., Saji S. Aromatase and aromatase inhibitors. *Breast Cancer.* 2001; 8: 329-332.
- [300] Zigrossi P., Brustia M., Bobbio F. et al. Flare and tumor lysis syndrome with atypical features after letrozole therapy in advanced breast cancer. A case report. *Ann. Ital. Med. Int.* 2001; 16: 112-117.
- [301] Santen R.J., Harvey H.A. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 1999; 6: 75-92.
- [302] Bajetta E., Zilembo N., Dowsett M. et al. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 1999; 35: 208-213.
- [303] Rubens R.D. Metastatic breast cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1995; 7: 523-526.
- [304] Briot K., Tubiana-Hulin M., Bastit L. et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 120: 127-134.
- [305] Geisler J., Helle H., Ekse D. et al. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6330-6335.
- [306] Murray J., Young O.E., Renshaw L. et al. A randomised study of the effects of letrozole and anastrozole on oestrogen receptor positive breast cancers in postmenopausal women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 114: 495-501.
- [307] Goss P., Bondarenko I.N., Manikhas G.N. et al. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4961-4966.
- [308] Mackay A., Urruticoechea A., Dixon J.M. et al. Molecular response to aromatase inhibitor treatment in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007; 9: R37.
- [309] Goodwin G.M. Aromatase inhibitors and bipolar mood disorder: a case report. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 516-518.
- [310] Maciá Escalante S., Pons Sanz V., Rodríguez Lescure A. et al. Primary hormone treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2006; 8: 372-374.

- [311] Geisler J., Haynes B., Anker G. et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 751-757.
- [312] Espie M. Breast cancer: new therapeutic strategies. *Presse Med.* 1998; 27: 2049-2054.
- [313] Buttar A., Mittal K., Khan A. et al. Effective role of hormonal therapy in metastatic primary neuroendocrine breast carcinoma. *Clin. Breast Cancer.* 2011; 11: 342-345.
- [314] Park I.H., Ro J., Lee K.S. et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2705-2011.
- [315] Forero-Torres A., Saleh M.N., Galleshaw J.A. et al. Pilot trial of preoperative neoadjuvant) letrozole in combination with bevacizumab in postmenopausal women with newly diagnosed estrogen receptor- or progesterone receptor-positive breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2010; 10: 275-280.
- [316] Traina T.A., Rugo H.S., Caravelli J.F. et al. Feasibility trial of letrozole in combination with bevacizumab in patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 628-633.
- [317] Otte J.L., Flockhart D., Hayes D. et al. Comparison of subjective and objective hot flash measures over time among breast cancer survivors initiating aromatase inhibitor therapy. *Menopause.* 2009; 16: 653-659.
- [318] Chao J., Parker B.A., Zvaifler N.J. Accelerated cutaneous nodulosis associated with aromatase inhibitor therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 1087-1088.
- [319] Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2630-2637.
- [320] Frassoldati A., Guarneri V., Bottini A. et al. Preplanned first-step analysis of LET-LOB neoadjuvant study: A double-blind randomized phase IIb trial of letrozole (L) plus lapatinib (Lp) or placebo (P) in postmenopausal HER2-ve, HR+ve operable breast cancer [abstract no. 570]. *J. Clin. Oncol.: ASCO annual meeting proceedings.* 2009; 27 (15S Part I): 23.
- [321] Frassoldati A., Guarneri V., Piacentini F. et al. Letrozole versus letrozole plus Lapatinib (GW572016) in hormone-sensitive, HER2-negative operable breast cancer: a double-blind, randomized, phase II study with biomarker evaluation (EGF109077-LAP107692/LETLOB). *Clin. Breast Cancer.* 2008; 8: 97-100.
- [322] Frassoldati A., Guarneri V., Piacentini F. et al. Letrozole versus letrozole plus Lapatinib (GW572016) in hormone-sensitive, HER2-negative operable breast cancer: a double-blind, randomized, phase II study with biomarker evaluation (EGF109077-LAP107692/LETLOB). *Clin. Breast Cancer.* 2008; 8: 97-100.
- [323] Goyal S., Puri T., Julka P.K. et al. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir. (Wien).* 2008; 150: 613-614.
- [324] Wojtaki J., Lesniewski-Kmak K., Kruszewski J. Anastrozole therapy does not compromise lipid metabolism in breast cancer patients treated with tamoxifen [abstract no.262]. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2002 Dec 11-14.
- [325] Colomer R., Llombart-Cussac A., Lloveras B. et al. High circulating HER2 extracellular domain levels correlate with reduced efficacy of an aromatase inhibitor in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a confirmatory prospective study. *Cancer.* 2007; 110: 2178-2185.
- [326] Zagouri F., Sergentanis T.N., Koulocheri D. et al. Bilateral synchronous breast carcinomas followed by a metastasis to the gallbladder: a case report. *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 101.
- [327] Buzdar A.U. Letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2147-2148.
- [328] Bottini A., Generali D., Brizzi M.P. et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3623-3628.

- [329] Signorelli C., Pomponi-Formiconi D., Nelli F. et al. Single colon metastasis from breast cancer: a clinical case report. *Tumori*. 2005; 91: 424-427.
- [330] Chia W.K., Lim Y.L., Greaves M.W. et al. Toxic epidermal necrolysis in patient with breast cancer receiving letrozole. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 184-185.
- [331] Bobilev D., Shelef I., Lavrenkov K. et al. Diabetes insipidus caused by isolated intracranial metastases in patient with breast cancer. *J. Neurooncol*. 2005; 73: 39-42.
- [332] Berruti A., Saini A., Leonardo E. et al. Management of neuroendocrine differentiated breast carcinoma. *Breast*. 2004; 13: 527-529.
- [333] Cazzaniga M., Pronzato P., Leto di Priolo S.L. et al. Patterns of relapse and modalities of treatment of breast cancer: the 'IRIS' Project, a multicenter observational study. *Oncology*. 2004; 66: 260-268.
- [334] Ozdogan M., Samur M., Bozcuk H.S. et al. Durable remission of leptomeningeal metastasis of breast cancer with letrozole: a case report and implications of biomarkers on treatment selection. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2003; 33: 229-231.
- [335] Tominaga T., Adachi I., Sasaki Y. et al. Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol*. 2003; 14: 62-70.
- [336] Sperone P., Gorzegno G., Berruti A. et al. Reversible pancytopenia caused by oral letrozole assumption in a patient with recurrent breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20: 3747-3748.
- [337] Lipton A., Ali S.M., Leitzel K. et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20: 1467-1472.
- [338] Buzdar A.U. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20: 876-878.
- [339] Gershanovich M., Chaudri H.A., Campos D. et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Letrozole International Trial Group (AR/BC3)*. *Ann. Oncol*. 1998; 9: 639-645.
- [340] Bisagni G., Cocconi G., Scaglione F. et al. Letrozole, a new oral non-steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study. *Ann. Oncol*. 1996; 7: 99-102.
- [341] Dowsett M., Jones A., Johnston S.R. et al. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 1995; 1: 1511-1515.
- [342] Lipton A., Demers L.M., Harvey H.A. et al. Letrozole (CGS 20267). A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. *Cancer*. 1995; 75: 2132-2138.
- [343] Iveson T.J., Smith I.E., Ahern J. et al. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res*. 1993; 53: 266-270.
- [344] Aihara T., Suemasu K., Takei H. et al. Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan substudy. *Oncology*. 2010; 79: 376-381.
- [345] Ohsumi S., Shimozuma K., Ohashi Y. et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03. *Breast Cancer Res. Treat*. 2011; 127: 143-152.
- [346] Hozumi Y., Suemasu K., Takei H. et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the TEAM Japan sub-study. *Ann. Oncol*. 2011; 22: 1777-1782.
- [347] Aihara T., Takatsuka Y., Ohsumi S. et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. *Breast Cancer Res. Treat*. 2010; 121: 379-387.
- [348] Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J. et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 2664-2670.
- [349] Boccardo F., Rubagotti A., Puntoni M. et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23: 5138-5147.

- [350] Boccardo F., Rubagotti A., Guglielmini P. et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (Suppl. 7): vii10-14.
- [351] Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1245-1250.
- [352] Bergmann L. Aromatase inhibitors: anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced postmenopausal breast cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177: 273-274.
- [353] Ingle J.N. Overview of adjuvant trials of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Steroids.* 2011; 76: 765-767.
- [354] Sánchez-Muñoz A., Ribelles N., Alba E. Optimal adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with hormone-receptor-positive early breast cancer: have we answered the question? *Clin. Transl. Oncol.* 2010; 12: 614-620.
- [355] Markopoulos C.J. Minimizing early relapse and maximizing treatment outcomes in hormone-sensitive postmenopausal breast cancer: efficacy review of AI trials. *Cancer Metastasis. Rev.* 2010; 29: 581-594.
- [356] Jiao J., Xiang H., Liao Q. Recent advancement in nonsteroidal aromatase inhibitors for treatment of estrogen-dependent breast cancer. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 3476-3487.
- [357] Lønning P.E. The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 503-514.
- [358] Guiu S., Coudert B., Favier L. et al. Management of metastatic HER2-positive breast cancer: present and future. *Bull. Cancer.* 2010; 97: 365-383.
- [359] Puglisi F., Minisini A.M. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: does hormone receptor status influence decision-making? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 77: 87-99.
- [360] Keating G.M. Letrozole: a review of its use in the treatment of postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. *Drugs.* 2009; 69: 1681-1705.
- [361] Burdette-Radoux S., Muss H.B. A question of duration: do patients with early-stage breast cancer need more than five years of adjuvant endocrine therapy? *Clin. Breast Cancer.* 2009; 9 (Suppl. 1): S37-41.
- [362] Macedo L.F., Sabnis G., Brodie A. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1155: 162-173.
- [363] Cianfrocca M. Overcoming recurrence risk: extended adjuvant endocrine therapy. *Clin. Breast Cancer.* 2008; 8: 493-500.
- [364] Balducci L. Treating elderly patients with hormone sensitive breast cancer: what do the data show? *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35: 47-56.
- [365] Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer.* 2008; 15: 278-290.
- [366] Tang S.C. Reducing the risk of distant metastases: a better end point in adjuvant aromatase inhibitor breast cancer trials? *Cancer Invest.* 2008; 26: 481-490.
- [367] Tusquets Trías de Bes I., Tormo S.S., Mestres J.A. Start strong or switch? Adjuvant endocrine strategies for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2009; 63: 1-10.
- [368] Colozza M., Califano R., Minenza E. et al. Aromatase inhibitors: a new reality for the adjuvant endocrine treatment of early-stage breast cancer in postmenopausal women. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2008; 8: 564-574.
- [369] Herold C.I., Blackwell K.L. Aromatase inhibitors for breast cancer: proven efficacy across the spectrum of disease. *Clin. Breast Cancer.* 2008; 8: 50-64.
- [370] Dixon J.M. Reducing early recurrence with adjuvant aromatase inhibitors: what is the evidence? *Breast.* 2008; 17: 353-360.
- [371] Nabholz J.M., Gligorov J. The emerging role of aromatase inhibitors in the adjuvant management of breast cancer. *Rev. Recent Clin. Trials.* 2006; 1: 237-249.
- [372] Mellington T.E., Fields M.M. Targeting breast cancer with hormonal treatment options. *Nurse Pract.* 2008; 33: 17-22.
- [373] Barnadas A., Gil M., Sánchez-Rovira P. et al. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: past, present and future. *Anticancer Drugs.* 2008; 19: 339-347.

- [374] Pennery E. The role of endocrine therapies in reducing risk of recurrence in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2008; 12: 233-243.
- [375] Cuzick J. Aromatase inhibitors in early breast-cancer treatment: The story so far. *Breast.* 2008; 17 (Suppl. 3): S2-8.
- [376] Nabholz J.M. Aromatase inhibitors in the management of early breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 1199-1207.
- [377] Ponzoni R., Mininanni P., Cassina E. et al. Aromatase inhibitors for breast cancer: different structures, same effects? *Endocr. Relat. Cancer.* 2008; 15: 27-36.
- [378] Mamounas E.P. Facilitating breast-conserving surgery and preventing recurrence: aromatase inhibitors in the neoadjuvant and adjuvant settings. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 691-703.
- [379] Markopoulos C. Safely promoting breast-conserving surgery and preventing early relapses with an aromatase inhibitor. *Surg. Oncol.* 2008; 17: 113-128.
- [380] Gonnelli S., Petrioli R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin. Interv. Aging.* 2008; 3: 647-657.
- [381] Gligorov J., Pritchard K., Goss P. Adjuvant and extended adjuvant use of aromatase inhibitors: reducing the risk of recurrence and distant metastasis. *Breast.* 2007; 16 (Suppl. 3): S1-9.
- [382] Cufer T. Reducing the risk of late recurrence in hormone-responsive breast cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (Suppl. 8): viii18-25.
- [383] Arnedos M., Smith I. Progression of endocrine therapies for breast cancer: where are we headed? *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007; 7: 1651-1664.
- [384] Ellis M., Ma C. Femara and the future: tailoring treatment and combination therapies with Femara. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 105-115.
- [385] Bhatnagar A.S. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 7-17.
- [386] Bhatnagar A.S. The early days of letrozole. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 3-5.
- [387] Dodwell D., Williamson D. Beyond tamoxifen: extended and late extended endocrine therapy in postmenopausal early breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 137-144.
- [388] Dutta U., Pant K. Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy. *Med. Oncol.* 2008; 25: 113-124.
- [389] Rose C. Increasing protection after tamoxifen: insights from the extended adjuvant aromatase inhibitor trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008; 134: 7-17.
- [390] Poole R., Paridaens R. The use of third-generation aromatase inhibitors and tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal patients with hormone-dependent breast cancer: evidence based review. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19: 564-572.
- [391] Fabian C.J. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 2051-2063.
- [392] Del Mastro L., Clavarezza M., Venturini M. Reducing the risk of distant metastases in breast cancer patients: role of aromatase inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 681-687.
- [393] Paepke S., Jacobs V.R., Ohlinger R. et al. Treatment strategies that effectively reduce early recurrence risk in postmenopausal women with endocrine-sensitive breast cancer: AIs upfront vs. switching. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2007; 133: 905-916.
- [394] Rugo H.S. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 16-27.
- [395] Macaskill E.J., Dixon J.M. Neoadjuvant use of endocrine therapy in breast cancer. *Breast J.* 2007; 13: 243-250.
- [396] Glück S. The prevention and management of distant metastases in women with breast cancer. *Cancer Invest.* 2007; 25: 6-13.
- [397] Untch M., Jackisch C. Optimal treatment strategies in hormone-responsive early breast cancer: the role of aromatase inhibitors. *Onkologie.* 2007; 30: 55-64.

- [398] Barker S. Non-steroidal anti-estrogens in the treatment of breast cancer. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2006; 7: 1085-1091.
- [399] Jordan V.C., Brodie A.M. Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids.* 2007; 72: 7-25.
- [400] Andretta C., Smith I. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer. *Cancer Lett.* 2007; 251: 17-27.
- [401] Wheler J., Johnson M., Seidman A. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer: evidence and ongoing controversy. *Semin. Oncol.* 2006; 33: 672-680.
- [402] Beresford M.J., Ravichandran D., Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 48-57.
- [403] Carlson R.W., Hudis C.A., Pritchard K.I. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006; 4: 971-979.
- [404] Macaskill E.J., Renshaw L., Dixon J.M. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist.* 2006; 11: 1081-1088.
- [405] Perez E.A. Appraising adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Oncologist.* 2006; 11: 1058-1069.
- [406] Brueggemeier RW. Update on the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7: 1919-1930.
- [407] Monnier A. Adjuvant trials: Aromatase inhibitors in early breast cancer-are they alike? *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 532-540.
- [408] Stebbing J., Crane J., Gaya A. Breast cancer (metastatic). *Clin. Evid.* 2006; 15: 2331-2359.
- [409] Nicolini A., Giardino R., Carpi A. et al. Metastatic breast cancer: an updating. *Biomed. Pharmacother.* 2006; 60: 548-556.
- [410] Spicer J., Ellis P. Towards optimal endocrine therapy for hormone-sensitive breast cancer: initial versus sequential adjuvant aromatase inhibition. *Cancer Lett.* 2007; 248: 165-174.
- [411] Buzdar A.U. Aromatase inhibitors: changing the face of endocrine therapy for breast cancer. *Breast Dis.* 2005-2006; 24: 107-117.
- [412] Fentiman I.S. Optimising adjuvant endocrine treatment of breast cancer with aromatase inhibitors. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 689-693.
- [413] Dixon J.M. Extended adjuvant therapy with letrozole: reducing the risk of recurrence. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006; 6: 849-859.
- [414] Kaufmann M., Rody A. Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 126: 146-154.
- [415] Scott L.J., Kearn S.J. Letrozole: in postmenopausal hormone-responsive early-stage breast cancer. *Drugs.* 2006; 66: 353-362.
- [416] Bhatnagar A.S. Review of the development of letrozole and its use in advanced breast cancer and in the neoadjuvant setting. *Breast.* 2006; 15 (Suppl. 1): S3-13.
- [417] Miller W.R. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Minerva Endocrinol.* 2006; 31: 27-46.
- [418] Ingle J.N. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1031s-1036s.
- [419] Jonat W., Hilpert F. Optimizing the use of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-responsive early breast cancer: current and future prospects. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 343-355.
- [420] Koeberle D., Thuerlimann B. Letrozole as adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006; 6: 5-10.
- [421] Mouridsen H.T., Robert N.J. Benefit with aromatase inhibitors in the adjuvant setting for postmenopausal women with breast cancer. *MedGenMed.* 2005; 7: 20.
- [422] Chowdhury S., Ellis P. Extended adjuvant endocrine therapy of early breast cancer. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1985-1995.

- [423] Howell A., Locker G.Y. Defining the roles of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2005; 6: 302-309.
- [424] Jonat W., Hilpert F., Maass N. The use of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for early breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2005; 56 (Suppl. 1): 32-38.
- [425] Abrial C., Mouret-Reynier M.A., Curé H. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast*. 2006; 15: 9-19.
- [426] Howell A. New developments in the treatment of postmenopausal breast cancer. *Trends Endocrinol. Metab*. 2005; 16: 420-428.
- [427] Hennessy B.T., Pusztaí L. Adjuvant therapy for breast cancer. *Minerva Ginecol*. 2005; 57: 305-326.
- [428] Chowdhury S., Ellis P.A. Recent advances in the use of aromatase inhibitors for women with postmenopausal breast cancer. *J. Br. Menopause Soc*. 2005; 11: 96-102.
- [429] Henderson I.C., Piccart-Gebhart M.J. The evolving role of aromatase inhibitors in adjuvant breast cancer therapy. *Clin. Breast Cancer*. 2005; 6: 206-215.
- [430] Mouridsen H.T., Robert N.J. The role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41: 1678-1689.
- [431] Mouridsen H.T., Bhatnagar A.S. Letrozole in the treatment of breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005; 6: 1389-1399.
- [432] Nordman I.C., Spillane A.J., Hamilton A.L. The aromatase inhibitors in early breast cancer: who, when, and why? *Med. J. Aust*. 2005; 183: 24-27.
- [433] Howell A. Selective oestrogen receptor modulators, aromatase inhibitors and the female breast. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2005; 17: 429-434.
- [434] Ingle J.N., Suman V.J. Aromatase inhibitors for therapy of advanced breast cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2005; 95: 113-119.
- [435] Kaufmann M., Rody A. Long-term risk of breast cancer recurrence: the need for extended adjuvant therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2005; 131: 487-494.
- [436] Spano J.P., Khayat D., Delozier T. Aromatase inhibitors in adjuvant setting in breast cancer. *Bull. Cancer*. 2004; 91 (Suppl. 4): S239-243.
- [437] Kudachadkar R., O'Regan R.M. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *C.A. Cancer J. Clin*. 2005; 55: 145-163.
- [438] Joensuu H., Ejlersen B., Lønning P.E. et al. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. *Acta Oncol*. 2005; 44: 23-31.
- [439] Geisler J., Lønning P.E. Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. *Clin. Cancer Res*. 2005; 11: 2809-2821.
- [440] Brueggemeier R.W., Hackett J.C., Diaz-Cruz E.S. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr. Rev*. 2005; 26: 331-345.
- [441] Galow J.R. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 2005; 89 (Suppl. 1): S9-S15.
- [442] Henderson I.C. Aromatase inhibitors in the management of early breast cancer: optimizing the clinical benefit. *Semin. Oncol*. 2004; 31 (6 Suppl. 12): 31-34.
- [443] Goss P.E. Changing clinical practice: extending the benefits of adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Semin. Oncol*. 2004; 31 (6 Suppl. 12): 15-22.
- [444] Smith I.E. Aromatase inhibitors in early breast cancer therapy. *Semin. Oncol*. 2004; 31 (6 Suppl. 12): 9-14.
- [445] Mouridsen H.T. Aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Semin. Oncol*. 2004; 31 (6 Suppl. 12): 3-8.
- [446] Michaud L.B. Adjuvant use of aromatase inhibitors in postmenopausal women with breast cancer. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2005; 62: 266-273.
- [447] Freedman O.C., Verma S., Clemons M.J. Using aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting: evolution or revolution? *Cancer Treat. Rev*. 2005; 31: 1-17.

- [448] Ingle J.N. Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention settings. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 900s-905s.
- [449] Dellapasqua S., Castiglione-Gertsch M. The choice of systemic adjuvant therapy in receptor-positive early breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2005; 41: 357-364.
- [450] Fentiman IS. Aromatase inhibitors and breast cancer: time for a change? *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58: 1152-1158.
- [451] Harwood K.V. Advances in endocrine therapy for breast cancer: considering efficacy, safety, and quality of life. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2004; 8: 629-637.
- [452] Jänicke F. Are all aromatase inhibitors the same? A review of the current evidence. *Breast.* 2004; 13 (Suppl. 1): S10-18.
- [453] Huober J., Krainick-Strobel U., Kurek R. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2004; 5: 341-347.
- [454] Howell A., Dowsett M. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: aromatase inhibitors versus antioestrogens. *Breast Cancer Res.* 2004; 6: 269-274.
- [455] Gadducci A., Cosio S., Genazzani A.R. Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in breast cancer and hormonally sensitive tumors of the uterine body. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2004; 5: 1031-1044.
- [456] Jones K.L., Buzdar A.U. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2004; 11: 391-406.
- [457] Tobias J.S. Endocrine approaches for the treatment of early and advanced breast cancer in postmenopausal women. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2004; 36: 2112-2119.
- [458] Baumann C.K., Aebi S. Aromatase inhibitors in the adjuvant therapy of breast carcinomas. *Ther. Umsch.* 2004; 61: 359-364.
- [459] Lønning P.E. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2004; 11: 179-189.
- [460] Simpson D., Curran M.P., Perry C.M. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs.* 2004; 64: 1213-1230.
- [461] Clemons M., Coleman R.E., Verma S. Aromatase inhibitors in the adjuvant setting: bringing the gold to a standard? *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30: 325-332.
- [462] Wong Z.W., Ellis M.J. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: an overlooked option? *Oncology (Williston Park).* 2004; 18: 411-20.
- [463] Buzdar A.U., Vergote I., Sainsbury R. The impact of hormone receptor status on the clinical efficacy of the new-generation aromatase inhibitors: a review of data from first-line metastatic disease trials in postmenopausal women. *Breast J.* 2004; 10: 211-217.
- [464] Brueggemeier R.W. Aromatase inhibitors: new endocrine treatment of breast cancer. *Semin. Reprod. Med.* 2004; 22: 31-43.
- [465] Arora A., Potter J.F. Aromatase inhibitors: current indications and future prospects for treatment of postmenopausal breast cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 611-616.
- [466] Buzdar A.U. Hormonal therapy in early and advanced breast cancer. *Breast J.* 2004; 10 (Suppl. 1): S19-21.
- [467] Domont J., Namer M., Khayat D. et al. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: an overview. *Bull. Cancer.* 2004; 91: 55-62.
- [468] Wong Z.W., Ellis M.J. First-line endocrine treatment of breast cancer: aromatase inhibitor or antioestrogen? *Br. J. Cancer.* 2004; 90: 20-25.
- [469] Buzdar A.U. Aromatase inhibitors in breast cancer therapy. *Clin. Breast Cancer.* 2003; 4 (Suppl. 2): S84-88.
- [470] Colleoni M., Zahrieh D., Gelber R.D. et al. Preoperative systemic treatment: prediction of responsiveness. *Breast.* 2003; 12: 538-542.
- [471] Miller W.R., Anderson T.J., Evans D.B. et al. An integrated view of aromatase and its inhibition. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 413-421.
- [472] Coombes R.C., Gibson L., Hall E. et al. Aromatase inhibitors as adjuvant therapies in patients with breast cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 309-311.
- [473] Mauriac L., Smith I. Aromatase inhibitors in early breast cancer treatment. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (Suppl. 14): 46-57.

- [474] Mouridsen H., Gershanovich M. The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (4 Suppl. 14): 33-45.
- [475] Brodie A. Aromatase inhibitor development and hormone therapy: a perspective. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (4 Suppl. 14): 12-22.
- [476] Miller W.R. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (4 Suppl. 14): 3-11.
- [477] No authors listed. Should aromatase inhibitors replace tamoxifen? *Drug Ther. Bull.* 2003; 41: 57-59.
- [478] Goss P.E. Emerging role of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26: S27-33.
- [479] Buzdar A.U. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist.* 2003; 8: 335-341.
- [480] Campos S.M., Winer E.P. Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology.* 2003; 64: 289-299.
- [481] Tamaki Y., Miyoshi Y., Kim S.J. et al. Aromatase inhibitors for treatment of postmenopausal patients with breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2003; 3: 193-201.
- [482] Chung C.T., Carlson R.W. The role of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2003; 4: 133-140.
- [483] Ligibel J.A., Winer E.P. Clinical differences among the aromatase inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9 : 473S-479S.
- [484] Miller W.R., Anderson T.J., Dixon J.M. Anti-tumor effects of letrozole. *Cancer Invest.* 2002; 20 (Suppl. 2): 15-21.
- [485] Mokbel K. The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2002; 7: 279-283.
- [486] Buzdar A.U. New generation aromatase inhibitors--from the advanced to the adjuvant setting. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 75 (Suppl. 1): S13-17.
- [487] Simon M.S., Ibrahim D., Newman L. et al. Efficacy and economics of hormonal therapies for advanced breast cancer. *Drugs Aging.* 2002; 19: 453-463.
- [488] Assikis V.J., Buzdar A. Recent advances in aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (3 Suppl. 11): 120-128.
- [489] Brueggemeier R.W. Aromatase inhibitors in breast cancer therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002; 2: 181-191.
- [490] Goss P.E., Smith R.E. Letrozole for the management of breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002; 2: 249-260.
- [491] Jones S.E. Antiaromatase agents: evolving role in adjuvant therapy. *Clin. Breast Cancer.* 2002; 3: 33-42.
- [492] Shaw H.S., Ellis M.J. Letrozole in the treatment of breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002; 3: 607-617.
- [493] Goss P. Anti-aromatase agents in the treatment and prevention of breast cancer. *Cancer Control.* 2002; 9 (2 Suppl.): 2-8.
- [494] Howell A. Future use of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7 (12 Suppl.): 4402s-4410s.
- [495] Johnson P.E., Buzdar A. Are differences in the available aromatase inhibitors and inactivators significant? *Clin. Cancer Res.* 2001; 7 (12 Suppl.): 4360s-4368s.
- [496] Pritchard K.I. The role of tamoxifen and aromatase inhibitors/inactivators in postmenopausal patients. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7 (12 Suppl.): 4356s-4359s.
- [497] Cunnick G.H., Mokbel K. Aromatase inhibitors. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17: 217-222.
- [498] Ragaz J. Adjuvant trials of aromatase inhibitors: determining the future landscape of adjuvant endocrine therapy. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2001; 79: 133-141.
- [499] Toi M., Bando H., Saji S. Aromatase and aromatase inhibitors. *Breast Cancer.* 2001; 8: 329-332.
- [500] Nabholz J.M., Reese D.M. Third-generation aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Breast Cancer.* 2001; 8: 305-309.
- [501] Buzdar A., Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 2620-2635.
- [502] Brueggemeier R.W. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *Am. J. Ther.* 2001; 8: 333-344.

- [503] Hamilton A., Volm M. Nonsteroidal and steroidal aromatase inhibitors in breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2001; 15: 965-972.
- [504] Buzdar A.U. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.* 2001; 28: 291-304.
- [505] Reed M.J., Purohit A. Aromatase regulation and breast cancer. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001; 54: 563-571.
- [506] Crucitta E., Lorusso V., Attolico M. et al. New aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2000; 17: 1037-1041.
- [507] Baum M. Use of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 1999; 6: 231-234.
- [508] Dixon J.M., Love C.D., Renshaw L et al. Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. *Endocr. Relat. Cancer*. 1999; 6: 227-230.
- [509] Buzdar A.U. Role of aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 1999; 6: 219-225.
- [510] Brodie A.M., Njar V.C. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment*. *Steroids*. 2000; 65: 171-179.
- [511] Bajetta E., Zilembo N., Bichisao E. Aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal breast cancer. *Drugs Aging*. 1999; 15: 271-283.
- [512] Feutrie M.L., Bonneterre J. Aromatase inhibitors. *Bull. Cancer*. 1999; 86: 821-827.
- [513] Michaud L.B., Buzdar A.U. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Saf.* 1999; 21: 297-309.
- [514] de Jong P.C., Blijham G.H. New aromatase inhibitors for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Neth. J. Med.* 1999; 55: 50-58.
- [515] Njar V.C., Brodie A.M. Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. *Drugs*. 1999; 58: 233-255.
- [516] Brodie A., Lu Q., Long B. Aromatase and its inhibitors. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69: 205-210.
- [517] Lamb H.M., Adkins J.C. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs*. 1998; 56: 1125-1140.
- [518] Friedrichs K., Jänicke F. Aromatase inhibitors--new possibilities in treatment of breast carcinoma. *Praxis (Bern 1994)*. 1998; 87: 584-588.
- [519] Harvey H.A. Emerging role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1998; 12 (3 Suppl. 5): 32-35.
- [520] Roseman B.J., Buzdar A.U., Singletary S.E. Use of aromatase inhibitors in postmenopausal women with advanced breast cancer. *J. Surg. Oncol.* 1997; 66: 215-220.
- [521] No authors listed. New aromatase inhibitors for breast cancer. *Drug Ther. Bull.* 1997; 35: 55-56.
- [522] Trunet P.F., Vreeland F., Royce C. et al. Clinical use of aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1997; 61: 241-245.
- [523] Lønning P.E. Aromatase inhibition for breast cancer treatment. *Acta Oncol.* 1996; 35 (Suppl. 5): 38-43.
- [524] Trunet P.F., Bhatnagar A.S., Chaudri H.A. et al. Letrozole (CGS 20267), a new oral aromatase inhibitor for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal patients. *Acta Oncol.* 1996; 35 (Suppl. 5): 15-18.
- [525] Rubens R.D. Metastatic breast cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1995; 7: 523-526.
- [526] Masamura S., Adlercreutz H., Harvey H. et al. Aromatase inhibitor development for treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1995; 33: 19-26.
- [527] Brodie A.M. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1994; 49: 281-287.
- [528] Manni A. Clinical use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancers. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 1993; 17G: 242-246.
- [529] Volov C., Volov S.R., Dogaru C. et al. Assessment of the quality of life of women with breast cancer in adjuvant treatment with tamoxifen or aromatase inhibitors--a randomized trial. *Revista medico-chirurgical a Societii de Medicina Naturaliti din Iai*. 2011; 115: 53-57.

- [530] Morales L., Neven P., Cheroutre E. et al. Assessment of hot flashes and clinical correlates in breast cancer patients receiving tamoxifen or third-generation aromatase inhibitors [abstract]. *Ann. Meet. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: 732.
- [531] Forciniti S. Letrozole vs. placebo after adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer. The example of the MA-17 study. *I supplementi di Tumori.* 2004; 3: S25-26.
- [532] Thomas R. Examining quality of life issues in relation to endocrine therapy for breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.: Cancer Clinical Trials.* 2003; 26 (4 Suppl. 1): S40-S44.
- [533] Carlson R.W. Sequencing of endocrine therapies in breast cancer--integration of recent data. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 75 (Suppl. 1): S27-S32.
- [534] Lonning P.E. The role of aromatase inactivators in the treatment of breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2002; 7: 265-270.
- [535] Anonymous. Letrozole (CGS 2026701025). Double blind, double dummy, randomised phase III trial comparing letrozole 2.5mg versus tamoxifen 20mg versus the combination of letrozole + tamoxifen as first-line therapy in post-menopausal women with advanced breast cancer. *National Clinical Trials Registry.* 2001.
- [536] Thurlimann B., Mauriac L., Mouridsen H. Phase III randomised study of adjuvant letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with operable, hormone receptor positive breast cancer. *Physician Data Query (PDQ).* 2000.
- [537] Goss P.E., Ingle J.N., Castiglione-Gertsch M. et al. Phase III randomized study of letrozole versus placebo in women with resected breast cancer after completion of treatment with adjuvant tamoxifen. *Physician Data Query (PDQ).* 2000.
- [538] Brady C. Phase III randomised comparison study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with stage IIIB, metastatic, or recurrent breast cancer. *Physician Data Query (PDQ).* 1998.
- [539] Evans T.R. Clinical applications of new aromatase inhibitors. *CRIT. REV. ONCOL. HEMATOL.* 1994; 16: 129-143.
- [540] Ellis M., Olson J. Randomized Phase III Study of Neoadjuvant Therapy Comprising Exemestane Versus Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Stage II or III Breast Cancer. *Physician Data Query (PDQ).* 2005.
- [541] Lustig B., Rudisch S. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *Onkologe.* 2003; 9: 1381-1382.
- [542] Mamounas E.P., Lembersky B., Jeong J.H. et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2006; 7: 416-421.
- [543] Rossi E., Morabito A., Di Rella F. et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole compared with tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal patients with early breast cancer: the HOBOE trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3192-3197.
- [544] Rossi E., Morabito A., Di Rella F. et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole versus tamoxifen in postmenopausal early breast cancer patients: data from the HOBOE randomized trial [Abstract No. 193P]. *Ann. Oncol.* 2009; 19 (Suppl. 8): 80.
- [545] Abe R., Tominaga T., Nomizu T. et al. CGS20267 (Letrozole), a new aromatase inhibitor: late phase II study for postmenopausal women with advanced or recurrent breast cancer (no. 1)--investigation of recommended clinical dose CGS20267 Study Group. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy.* 2002; 29: 729-740.
- [546] Tominaga T. Phase II trial of letrozole (a novel oral nonsteroidal aromatase inhibitor) in postmenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer [abstract no: 373]. *European Journal of Cancer.* 1995; 31A (Suppl. 5): S81.
- [547] Paepke S., Bouterfa H., Wallwiener D. A multicenter study of pre-operative treatment with Femara® (Letrozole) for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment.* 2001; 69: 290.
- [548] Smith I.A. Pivotal trials of letrozole: A new aromatase inhibitor. *Oncology (Huntington).* 1998; 12 (3 Suppl. 4): 41-44.
- [549] Zilembo N., Di Leo A., Bajetta E. et al. Two different letrozole doses in the treatment of postmenopausal advanced breast cancer [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 1996; 15: 110.
- [550] Doughty J.C. When to start an aromatase inhibitor: Now or later? *J. Surg. Oncol.* 2011; 103: 730-738.
- [551] Aapro M.S. Challenges in clinical patient management. *Cancer Investigation.* 2010; 28 (SUPPL. 1): 14-27.

- [552] Johnston S.R. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1979-1987.
- [553] Crago A.M., Azu M., Tierney S. et al. Randomized Clinical Trials in Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2010; 19: 33-58.
- [554] McArthur H.L., Morris P.G. Aromatase inhibitor strategies in metastatic breast cancer. *Int. J. Women's Health.* 2009; 1: 62-72.
- [555] Dediu M., Median D., Alexandru A. et al. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors in postmenopausal, estrogen receptor-positive breast cancer patients: Upfront or sequential? *J. B.U.ON.* 2009; 14: 375-379.
- [556] A'Hern R.P., Bundred N.J. Perioperative therapy in HER2+ patients. *Breast Cancer Online.* 2009; 12: 3 Article Number: e5.
- [557] Greenberg S., Stopeck A., Rugo H.S. Systemic treatment of early breast cancer - A biological perspective. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103: 619-626.
- [558] Stuart-Harris R., Shadbolt B., Palmqvist C. et al. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: An analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors. *Breast.* 2009; 18: 351-355.
- [559] Tran P., Fentiman I.S. Better treatment for breast cancer in older patients. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 1081-1090.
- [560] Roy V., Perez E.A. Biologic therapy of breast cancer: Focus on co-inhibition of endocrine and angiogenesis pathways. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 116: 31-38.
- [561] De Luca C., Vici P., Carpano S. et al. Recent advances in the adjuvant treatment of early breast cancer. *Clinica Terapeutica.* 2009; 160: 299-306.
- [562] Santen R.J., Brodie H., Simpson E.R. et al. History of aromatase: Saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocrine Reviews.* 2009; 30: 343-375.
- [563] Hurvitz S.A., Pietras R.J. Rational management of endocrine resistance in breast cancer: A comprehensive review of estrogen receptor biology, treatment options, and future directions. *Cancer.* 2008; 113: 2385-2397.
- [564] Crivellari D. Late-extended adjuvant treatment: Does it work? *Aging Health.* 2008; 4: 237-240.
- [565] Howell A. Development of endocrine therapy of breast cancer 1896-2006. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2007; 67: 595-601.
- [566] Witherby S.M., Muss H.B. Managing early-stage breast cancer in your older patients. *ONCOLOGY.* 2006; 20: 1003-1012.
- [567] Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 619-629.
- [568] Kaklamani V.G., Gradishar W.J. Adjuvant therapy of breast cancer. *Minerva Ginecologica.* 2005; 57: 521-536.
- [569] Winer E.P. Aromatase inhibitors for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) technical assessment. *Adv. Stud. Med.* 2005; 5: S835-S838.
- [570] Osborne C., Tripathy D. Aromatase inhibitors: Rationale and use in breast cancer. *Ann. Rev. Med.* 2005; 56: 103-116.
- [571] Piccart M.J., Shepherd L., Goss P. E19. Letrozole: A new partner in the fight against relapses from endocrine-responsive breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2004 (Suppl.) 2: 58-59.
- [572] Chen W.Y., Manson J.E. The Letrozole Breast Cancer Trial: Clinical implications and remaining questions. *Women's Health Issues.* 2004; 14: 7-10.
- [573] Wiehl M. The aromatase inhibitor letrozole lowers the risk of breast cancer recurrence. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 2003; 143: 31-32.
- [574] Howell A., Howell S.J., Evans D.G. New approaches to the endocrine prevention and treatment of breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2003; (Suppl.) 52: S39-S44.
- [575] Assersohn L., Johnston S.R. Postmenopausal metastatic breast cancer: A review of first-line treatment options. *Am. J. Cancer.* 2003; 2: 95-109.
- [576] Grubjesic S., Moriarty R.M., Pezzuto J.M. Aromatase inhibitors. *Expert Opin. Therap. Patents.* 2002; 12: 1647-1661.

- [577] Cohen M.H., Johnson J.R., Li N. et al. Approval summary: Letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 665-669.
- [578] Hill J., Moore H. Aromatase inhibitors in breast cancer: Current and evolving roles. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2002; 69: 561-567.
- [579] Cheung K.L., Chan S.Y., Evans A.J. et al. Management of advanced breast cancer - A multidisciplinary approach. *Hong Kong Practitioner.* 2002; 24: 114-131.
- [580] Schmid P., Possinger K. Systemic therapy in breast cancer - Adjuvant and neo-adjuvant treatment: Update situation and update studies. *Viszeralchirurgie.* 2002; 37: 137-149.
- [581] Huober J., Wagner U., Wallwiener D. The role of the new antiaromatase agents in the endocrine treatment of breast cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2002; 62: 15-21.
- [582] Miller W.R., Dixon J.M. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2001; 79: 93-102.
- [583] Kuerer H.M., Buzdar A.U., Singletary S.E. Biologic basis and evolving role of aromatase inhibitors in the management of invasive carcinoma of the breast. *J. Surg. Oncol.* 2001; 77: 139-147.
- [584] de Jong P., Blankenstein M.A., van de Ven J. et al. Importance of local aromatase activity in hormone-dependent breast cancer: A review. *Breast.* 2001; 10: 91-99.
- [585] Schmid P., Fritz J., Possinger K. Treatment options for metastatic breast cancer. *Internistische Praxis.* 2001; 41: 319-332.
- [586] Cheung K.L., Robertson J.F.R. Preoperative hormone therapy trials for breast cancer. *Breast.* 2001; 10: 1-5.
- [587] Klijn J.G., Setyono-Han B., Bontenbal M. et al. Novel endocrine therapies in breast cancer. *Acta Oncologica.* 1996 (Suppl.) 35: 30-37.
- [588] Dowsett M. Endocrine treatment of advanced breast cancer. *Acta Oncologica.* 1996 (Suppl.) 35: 68-72.
- [589] Lonning P.E. Aromatase inhibition for breast cancer treatment. *Acta Oncologica.* 1996 (Suppl.) 35: 38-43.
- [590] Hoffken K. Experience with aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1993; 19 (SUPPL. B): 37-44.
- [591] Barton S., Swanton C. Recent developments in treatment stratification for metastatic breast cancer. *Drugs.* 2011; 71: 2099-2113.
- [592] Bernardi D., Errante D., Galligioni E. et al. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncologica.* 2008; 47: 187-198.
- [593] Kontoyannis A., Sweetland H. Adjuvant therapy for breast cancer. *Surgery.* 2007; 25: 272-275.
- [594] Briest S., Stearns V. Advances in the adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. *Women's Health.* 2007; 3: 325-339.
- [595] Guarneri V., Frassoldati A., Giovannelli S. et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: A review of clinical trials and perspectives. *Cancer Letters.* 2007; 248: 175-185.
- [596] Newman L.A., Singletary S.E. Overview of Adjuvant Systemic Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Surgical Clinics of North America.* 2007; 87: 499-509.
- [597] Benson J.R., Ravisekar O. Aromatase inhibitors for treatment of breast cancer. *Curr. Cancer Ther. Rev.* 2007; 3: 67-79.
- [598] Thuerlimann B., Koeberle D., Senn H.J. Guidelines for the adjuvant treatment of postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: Past, present and future recommendations. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43: 46-52.
- [599] Jones R.L., Smith I.E. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncology.* 2006; 7: 869-874.
- [600] Mouridsen H. Aromatase inhibitors in the early adjuvant setting - the latest evidence. *Eur. J. Cancer.* 2006 (Suppl.) 4: 3-9.
- [601] Cox M.C., Dan T.D., Swain S.M. Emerging drugs to replace current leaders in first-line therapy for breast cancer. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2006; 11: 489-501.
- [602] Robert N.J. Reducing the risk of recurrence in postmenopausal women with early breast cancer: A role for aromatase inhibitors. *Community Oncology.* 2006; 3: 275-283.

- [603] Ligibel J.A., Winer E.P. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early stage breast cancer. *Women's Health*. 2006; 2: 89-97.
- [604] Hanrahan E.O., Hennessy B.T., Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: An overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005; 6: 1477-1491.
- [605] Montemurro F., Redana S., Valabrega G. et al. Controversies in breast cancer: Adjuvant and neoadjuvant therapy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005; 6: 1055-1072.
- [606] Hussain S.A., Palmer D.H., Moon S. et al. Endocrine therapy and other targeted therapies for metastatic breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2004; 4: 1179-1195.
- [607] Biganzoli L., Aapro M., Balducci L. et al. Adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2004; 5: 188-195.
- [608] Vachon C.M., Ingle J.N., Suman V.J. et al. Pilot study of the impact of letrozole vs. placebo on breast density in women completing 5 years of tamoxifen. *Breast*. 2007; 16: 204-210.
- [609] Banerjee S., Pancholi S., A'hern R. et al. The effects of neoadjuvant anastrozole and tamoxifen on circulating vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14: 2656-2663.
- [610] Jones R.L., Smith I.E. Pre-operative endocrine therapy: Focus on the clinical and biological results of the IMPACT trial. *Breast Cancer Online*. 2006; 9:6 Article Number: e23.
- [611] Banerjee S., Smith I.E., Folked L. et al. Comparative effects of anastrozole, tamoxifen alone and in combination on plasma lipids and bone-derived resorption during neoadjuvant therapy in the impact trial. *Ann. Oncol*. 2005; 16: 1632-1638.
- [612] Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23: 5108-5116.
- [613] Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M. et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23: 2477-2492.
- [614] Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R. et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin. Cancer Res*. 2005; 11: 951-958.
- [615] Kurosumi M., Takatsuka Y., Watanabe T. et al. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative(neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2008; 134: 715-722.
- [616] Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006; 106: 2095-2103.
- [617] Chow L.W., Wong J.L., Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer: preliminary report. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2003; 86: 443-447.
- [618] Zhu L., Chow L.W., Loo W.T. et al. Her2/neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10: 4639-4644.
- [619] Chow L.W., Cheng C.W., Wong J.L. et al. Serum lipid profiles in patients receiving endocrine treatment for breast cancer-the results from the Celecoxib Anti-Aromatase Neoadjuvant (CAAN) Trial. *Biomed. Pharmacother*. 2005; 59 (Suppl. 2): S302-305.
- [620] Chow L.W., Yip A.Y., Loo W.T. et al. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2008; 111: 13-17.

- [621] Chow L.W., Yip A.Y., Chu W.P. et al. Bone metabolism and quality-of-life of postmenopausal women with invasive breast cancer receiving neoadjuvant hormonal therapy: sub-analyses from celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2011; 125: 112-119.
- [622] Wang H.Q., Ren C.C., Feng W.J. et al. Treatment of advanced metastatic breast cancer with exemestane, a multicenter randomized controlled study of 195 cases. *Zhonghua yi xue za zhi.* 2003; 83: 188-190.
- [623] Campos S.M., Guastalla J.P., Subar M. et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clinical breast cancer.* 2009; 9: 39-44.
- [624] Cameron D.A., Winer E., Campos S. et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in post-menopausal breast cancer subjects with visceral disease [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 2004; 34.
- [625] Mayordomo J., Llombart A., Martin M. et al. Randomized, multicenter, crossover phase II trial to compare exemestane (E) vs. anastrozole (A) in postmenopausal patients (pt) with advanced breast cancer (ABC) and positive hormone receptors (HR). Final efficacy analysis of GEICAM 2001 - 03 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2006; 24 (Suppl. 18): 37.
- [626] Mayordomo J., Llombart A., Martin M. et al. Randomized, multicenter, crossover phase II trial to compare exemestane (E) vs. anastrozole (A) in postmenopausal patients (pt) with advanced breast cancer (ABC) and positive hormone receptors (HR). Final efficacy analysis of GEICAM 2001-03 study. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings.* 2006; 24: 638.
- [627] No authors listed. Letrozole improves disease-free survival vs tamoxifen in adjuvant treatment of early breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2005;19:277, 360.
- [628] Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1527-1532.
- [629] Ellis M.J., Coop A., Singh B., et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3808-3816.
- [630] Ellis M.J., Jaenicke F., Llombart-Cussac A. et al. Letrozole (Femara) is a more effective anti-proliferative agent than tamoxifen irrespective of ErbB1 and/or ErbB2 positive status: evidence from a phase III randomized trial of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 211.
- [631] Ellis M.J., Jaenicke F., Llombart-Cussac A. et al. A randomized double-blind multicenter study of pre-operative tamoxifen versus femaraTM (letrozole) for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer ineligible for breast-conserving surgery. Correlation of clinical response with tumour gene expression and proliferation. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000; 64: 29.
- [632] Ellis M.J., Sing B., Miller W.R. et al. Letrozole (Femara) is a more effective inhibitor of estrogen activity than tamoxifen: evidence from a randomized phase III trial of 4 months preoperative endocrine therapy for postmenopausal women with primary invasive breast cancer [abstract]. *Europ. J. Cancer.* 2001; 37 (Suppl 5): 8.
- [633] Ellis M.J., Tao Y., Luo J. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1380-1388.
- [634] Ellis M.J., Miller W.R., Tao Y. et al. Aromatase expression and outcomes in the P024neoadjuvant endocrine therapy trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 116: 371-378.
- [635] Ellis M.J., Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 33-43.
- [636] Ellis M.J., Coop A., Singh B. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res.* 2003; 63: 6523-6531.
- [637] Novoa Vargas A., Font López K.C., Amador D.D. et al. Letrozole vs. tamoxifen as neoadjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-dependent locally-advanced breast cancer. *Ginecología y obstetricia de México.* 2011; 79: 553-557.

- [638] Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2596-2606.
- [639] Mouridsen H., Sun Y., Gershanovich M. et al. Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 211.
- [640] Mouridsen H., Sun Y., Gershanovich M. et al. First-line therapy with letrozole (Femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 291.
- [641] Mouridsen H., Gershanovich M., Monnier A. et al. Letrozole is superior to tamoxifen as first-line hormonal treatment of postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer (bc). *Ann. Oncol.* 2000; 11 (Suppl. 4): 155.
- [642] Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2101-2109.
- [643] Mouridsen H., Sun Y., Gershanovich M. et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. *Oncologist.* 2004; 9: 489-496.
- [644] Mouridsen H., Chaudri-Ross H.A. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(5):497-506.
- [645] Irish W, Sherrill B, Cole B, et al. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1458-1462.
- [646] Souder C., Leitzel K., Ali S.M. et al. Serum epidermal growth factor receptor/HER-2 predicts poor survival in patients with metastatic breast cancer. *Cancer.* 2006; 107: 2337-2345.
- [647] Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1967-1972.
- [648] Lipton A., Leitzel K., Chaudri-Ross H.A. et al. Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2653-2658.
- [649] Lykkesfeldt A.E., Henriksen K.L., Rasmussen B.B. et al. In situ aromatase expression in primary tumor is associated with estrogen receptor expression but is not predictive of response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *BMC Cancer.* 2009; 9: 185.
- [650] Smith R., Sun Y., Garin A. et al. Femara (letrozole) showed significant improvement in efficacy over tamoxifen as first-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment.* 2000; 64: 27.
- [651] Mouridsen H.T. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 105 (Suppl. 1): 19-29.
- [652] Smith I. Letrozole versus tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 289-293.
- [653] Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J. et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2342-2349.
- [654] Ellis M.J., Babiera G., Unzeitig G.W. et al. ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer [abstract no. LBA513]. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (Suppl. 18): 948.
- [655] Thürlimann B., Hess D., Köberle D. et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95--a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 85: 247-254.

- [656] Bonneterre J., Buzdar A., Nabholz J.M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer*. 2001; 92: 2247-2258.
- [657] Bonneterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3748-3757.
- [658] Vergote I., Bonneterre J., Thürlimann B. et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur. J. Cancer*. 2000; 36 (Suppl. 4): S84-85.
- [659] Bonneterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. et al. Preliminary results of a large comparative multi-centre clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidex® (Anastrozole) and Tamoxifen (TAM) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). *Eur. J. Cancer*. 1999; 35 (Suppl. 4): S313.
- [660] Bonneterre J.M., Nabholz J.M., Buzdar A. et al. Anastrozole compared with tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer – Survival analysis. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 5): 47.
- [661] Robertson J., Buzdar A., Nabholz J. et al. Anastrozole (Arimidex™) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in post-menopausal (PM) women - Prospective combined analysis from two international trials. 2nd European Breast Cancer Conference. 2000.
- [662] Thürlimann B., Robertson J.F., Bonneterre J. et al. Efficacy of Tamoxifen following Arimidex (Anastrozole) as first-line treatment for advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal (PM) women. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2000; 64: 51.
- [663] Nabholz J.M., Bonneterre J., Buzdar A.U. et al. Preliminary results of two multi-center trials comparing the efficacy and tolerability of Arimidex® (anastrozole) and Tamoxifen (Tam) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). *Breast Cancer Research & Treatment*. 1999; 57: 31.
- [664] Nie podano aurotów. Summary. Randomised, Double-blind Trials to Compare the Efficacy and Safety of ARIMIDEXL (Anastrozole 1 mg Daily) with Tamoxifen (20 mg Daily) as First-line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Safety and Survival Update 2001 (1033IL/0030 and 1033IL/0027).
- [665] Nabholz J.M.; Arimidex Study Group. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86: 321-325.
- [666] Nabholz J.M., Bonneterre J., Buzdar A. et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur. J. Cancer*. 2003; 39: 1684-1689.
- [667] Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3758-3767.
- [668] Nie podano aurotów. Summary. Randomized, Double-blind Trial to Compare the Efficacy and Safety of Anastrozole (ARIMIDEX] 1 mg Daily) With Tamoxifen Citrate (20 mg Daily) as First-line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women (1033IL/0030). 2001.
- [669] Milla-Santos A., Milla L., Calvo N. et al. Anastrozole as neoadjuvant therapy for patients with hormone-dependent, locally-advanced breast cancer. *Anticancer Res*. 2004; 24: 1315-1318.
- [670] Milla-Santos A., Milla L., Portella J. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26: 317-322.
- [671] Milla S.A., Milla L., Rallo L. Phase III trial of anastrozole (AN) vs tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) patients (pts) with hormone-dependent advanced breast cancer (ABC) [abstract]. *Eur. J. Cancer*. 2002; 38: S67.
- [672] Milla S.A., Milla L., Rallo L. Phase III trial of anastrozole (AN) vs tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) patients (pts) with hormone-dependent advanced breast cancer (ABC) [abstract]. 7-th Nottingham International Breast Cancer Conference. 2001.

- [673] Milla-Santos A., Milla L., Rallo L. et al. Anastrozole Vs Tamoxifen in Hormonodependent Advanced Breast Cancer. A Phase II Randomized Trial. 23rd Annual SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM – December 6–9, 2000.
- [674] Illiger H.J. Superiority of letrozole compared with tamoxifen as first line therapy of postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Strahlenther Onkol.* 2002 Feb;178(2):111-3.
- [675] Lustig B., Rudisch S. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *Onkologe.* 2003; 9: 1381-1382.
- [676] Wilson C. A randomised, double blind trial comparing arimidex alone with nolvadex (tamoxifen) alone with arimidex and nolvadex (tamoxifen) in combination, as adjuvant treatment in postmenopausal women with breast cancer. *The National Research Register* 1999.
- [677] Dixon J.M., Love C.D., Bellamy C.O. et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 66: 191-199.
- [678] Dixon J.M., Renshaw L., Macaskill E.J. et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 113: 145-151.
- [679] Krainick-Strobel U.E., Lichtenegger W., Wallwiener D. et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer.* 2008; 8: 62.
- [680] Miller W.R., White S., Dixon J.M. et al. Proliferation, steroid receptors and clinical/pathological response in breast cancer treated with letrozole. *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 1051-1056.
- [681] Olson J.A., Budd G.T., Carey L.A. et al. Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial. *J. Am. Coll. Surg.* 2009; 208: 906-916.
- [682] Di Cosimo S., Altomare V., Ferretti G. et al. Huge response to letrozole in inoperable T4 breast cancer: a case report. *Clin. Ter.* 2001; 152: 263-265.
- [683] Işçi H., Güdücü N., Basgul A.Y. et al. Lobular carcinoma of the breast metastasizing to leiomyoma in a patient under letrozole treatment. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 560-562.
- [684] Come S.E. A 62-year-old woman with a new diagnosis of breast cancer. *J. Am. Med. Associat.* 2006; 295: 1434-1442.
- [685] Thomas J.S., Julian H.S., Green R.V. et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology.* 2007; 51: 219-226.
- [686] Madhup R., Kirti S., Bhatt M.L. et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer-a case report. *Breast.* 2006; 15: 440-442.
- [687] Riemsma R., Forbes C.A., Kessels A. et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 123: 9-24.
- [688] Gibson L., Lawrence D., Dawson C. et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD003370.
- [689] Xu H.B., Liu Y.J., Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. *Clin. Breast Cancer.* 2011; 11: 246-251.
- [690] Ferretti G., Bria E., Giannarelli D. et al. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 1789-1796.
- [691] Seo J.H., Kim Y.H., Kim J.S. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63: 261-266.
- [692] Mauri D., Pavlidis N., Polyzos N.P. et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 1285-1291.
- [693] Murray R. Role of anti-aromatase agents in postmenopausal advanced breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001; 48: 259-265.

- [694] Beresford M., Tumor I., Chakrabarti J. et al. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011;23:209-215.
- [695] Harris C.A., Ward R.L., Dobbins T.A. et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2011;22:1308-1317.
- [696] Bottomley A., Therasse P. Quality of life in patients undergoing systematic therapy for advanced breast cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 620-628.
- [697] Constantino J. The impact of hormonal treatments on quality of life of patients with metastatic breast cancer. *Clin/Therap.* 2002; 24 (Suppl. C): C26-42.
- [698] De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E. et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4741-4748.
- [699] Eisen A., Pritchard K., Johnston M. et al. Role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Curr. Oncol.* 2004; 11: 41-52.
- [700] McGinn K., Moore J. Metastatic breast cancer: understanding current management options. *Oncol. Nurs. Forum.* 2001; 28: 507-512.
- [701] Reddy P. A review of the newer aromatase inhibitors in the management of metastatic breast cancer. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1998; 23: 81-90.
- [702] NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and management. Guideline 2009.
- [703] Kreutzkamp B. Hormone receptor-positive breast carcinoma: Comparative disease-free survival of patients under letrozole-tamoxifen sequence therapies and letrozole monotherapy. *Arzneimitteltherapie.* 2010; 28: 105-106.
- [704] Jungmayr P. Endocrine treatment for breast carcinoma: Sequential therapy or monotherapy? *Deutsche Apotheker Zeitung.* 2010; 150:44-45.
- [705] Prous J., Graul A., Castaner J. Letrozole. *Drugs of the Future.* 1994; 19: 335-337.
- [706] Keating G M., Jarvis B. Letrozole: an updated review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer (Provisional abstract). *Am. J. Cancer.* 2002; 1: 351-371.
- [707] Jackson D.S. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women: baseline endometrial sub-protocol data. 29th British Congress of Obstetrics and Gynaecology. 2001: 194.
- [708] Goss P. NCIC CTG MA.17 Companion study (1): The influence of letrozole on serum lipid concentrations in women with primary breast cancer who have completed five years of adjuvant tamoxifen. An overview of recent and ongoing adjuvant clinical trials for breast cancer. 1999; 175-176.
- [709] Goss P. NCIC CTG MA.17 Companion study (2): The influence of letrozole on bone mineral density in women with primary breast cancer completing five or more years of adjuvant tamoxifen. An overview of recent and ongoing adjuvant clinical trials for breast cancer. 1999; 177-178.
- [710] Goss P.E., Ingle J.A., Martino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *Med. Channel.* 2004; 10: 24-30.
- [711] Schilder C.M., Schagen S.B. Effects of hormonal therapy on cognitive functioning in breast cancer patients: a review of the literature. *Minerva Ginecol.* 2007; 59: 387-401.
- [712] Shapiro C.L. Aromatase inhibitors and bone loss: risks in perspective. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4847-4849.
- [713] Morales L., Neven P., Cheroutre E. et al. Assessment of hot flashes and clinical correlates in breast cancer patients receiving tamoxifen or third-generation aromatase inhibitors [abstract]. *Ann. Meet. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: 732.
- [714] Jänicke F. Continuing with letrozole offers greater benefits. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2007; 133: 445-453.
- [715] Baum M. Current status of aromatase inhibitors in the management of breast cancer and critique of the NCIC MA-17 trial. *Cancer Control.* 2004; 11: 217-221.
- [716] Lake D.E., Hudis C. Aromatase inhibitors in breast cancer: an update. *Cancer Control.* 2002; 9: 490-498.
- [717] Goss P.E., Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 881-894.

- [718] Toumi Z., Bullen C., Tang A.C. et al. Metaplastic breast carcinoma: A case report and systematic review of the literature. *Pathology International*. 2011; 61: 582-588.
- [719] Schiavon G., Tonini G. Hormone-biological therapy in breast cancer: Preclinical evidence, clinical studies and future directions. *Current Cancer Drug Targets*. 2010; 10: 3-18.
- [720] Buzdar A.U., Robertson J.F., Eiermann W. et al. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002; 95: 2006-2016.
- [721] Ravdin P.M., Davis G.J. A method for making estimates of the benefit of the late use of letrozole in patients completing 5 years of tamoxifen. *Clin. Breast Cancer*. 2004; 5: 313-316.
- [722] Karagöz B., Bilgi O., Alacacioğlu A. et al. Mean platelet volume increase after tamoxifen, but not after anastrozole in adjuvant therapy of breast cancer. *Med. Oncol*. 2010; 27: 199-202.

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [723] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, styczeń 2012.
- [724] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org/training/cochrane-handbook, styczeń 2012.
- [725] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [726] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) opracowania przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w marcu 2012 roku.
- [727] Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex® (anastrozol).
- [728] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nolvadex® (tamoksyfen).
- [729] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aromasin® (eksemestan).
- [730] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fareston® (toremifen).
- [731] Charakterystyka Produktu Leczniczego Faslodex® (fulwestrant).
- [732] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex® (octan gosereliny).
- [733] Charakterystyka Produktu Leczniczego Leuprorelin Regiomedica® (octan leuproreliny).
- [734] Charakterystyka Produktu Leczniczego Megastril® (octan megestrolu).
- [735] Charakterystyka Produktu Leczniczego Provera® (octan medroksyprogesteron).
- [736] Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® (trastuzumab).
- [737] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (bewacyzumab).
- [738] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb® (lapatynib).
- [739] Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere® (docetaksel).
- [740] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina).
- [741] Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/>, styczeń 2012.
- [742] Cancer Research UK, <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/breast-cancer-world/>, styczeń 2012.
- [743] National Cancer Institute, SEER, Surveillance Epidemiology and End Results, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>, styczeń 2012.
- [744] Centrum Onkologii Kraków, Diagnostyka i leczenia raka piersi – informator dla chorych, 2011.
- [745] Lindert O., Skrzypulec-Plinta R., Chelmicki Z., et al. Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi, *Przegląd Menopauzalny* 2010; 2: 78-83.
- [746] Jarząbek K., Wołczyński S., Rola aromatazy w raku sutka, *Przegląd Menopauzalny* 2003; 5:12-16.
- [747] Nawińska A., Litwiniuk M., Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi, *Współczesna Onkologia* (2007), vol 11; 2 (82-88).
- [748] Markowski M., Połać I., Pertyński T. Estrogeny, a rak sutka, *Przegląd Menopauzalny* 2007; 3: 150-154.
- [749] Senkus-Konefka E., Czynniki predykcyjne w leczeniu raka piersi – terażniejszość i przyszłość, Obecny stan wiedzy przedstawiony na Kongresie ASCO 2007, *Współczesna Onkologia*, 2007, vol 11; 10:510-513.

- [750] Duchnowska R., Leczenie celowane – nowe nadzieje w leczeniu raka piersi, *Onkologia w praktyce klinicznej*, tom 3, nr 3, 128-134, Via Medica 2007.
- [751] Komorowski A., Wysocka J., Wysocki W., Rak piersi. Nowa klasyfikacja TNM (2010r.). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2010/03, http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=52138&_tc=975222B2893B478D85B2EF93C08C5FBF, styczeń 2012.
- [752] Rogowski W., Wełnicka-Jaśkiewicz M., Rola hormonoterapii indukcyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi – szanse dla leków nowej generacji? *Współ. Onkol.* 2002; 6 (20), s. 676, 678-680, 682, 684-685.
- [753] Karczmarek-Borowska B., Czynniki prognostyczne i predykcyjne dla raka piersi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*, Rzeszów 2009, 4, 350–355.
- [754] Kuźma-Richert A., Saczko J., Kulbacka J., Breast carcinoma – diagnostics, therapy and resistance. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2011; 20 (1) s.93-101.
- [755] Janssens J. Ph., Vandelloo M., Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. *Nowotwory* 2009; 59 (3) s.159-167.
- [756] Madej B., Współczesna diagnostyka raka gruczołu piersiowego. *Ogólnopol. Prz. Med.* 2009 (7) s.32, 34-36.
- [757] Kołodziejcki L., Chirurgia raka sutka. *Med. Prakt. Chir.* 2006 (1) s.82-88.
- [758] Wesołowska E., Wykrywanie i diagnostyka raka piersi. *Ogólnopol. Prz. Med.* 2006 (7) s.23-26.
- [759] Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M., et al. Rak piersi, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2009.
- [760] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku, Warszawa 2010.
- [761] Aebi S., Davidson T., Gruber G., et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12-vi24, 2011.
- [762] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, version 2.2011.
- [763] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of breast cancer in women, a national clinical guideline, 2005.
- [764] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>, styczeń 2012.
- [765] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009.
- [766] Burstein HJ., Prestrud AA., Seidenfeld J., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 23: 3784-3796.
- [767] http://onkoedu.pl/zeszyty/article/8451/chapter_9.html, styczeń 2012.
- [768] Pawlicki M., Rolski J. Miejsce hormonoterapii w leczeniu raka piersi z uwzględnieniem roli letrozolu (Femara®).
- [769] Chlebowski R., Cuzick J., Amakye D. et al. Clinical perspectives on the utility of aromatase inhibitors for the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast.* 2009; 18 (Suppl. 2): S1-11.
- [770] Charakterystyka Produktu Leczniczego Glandex® (eksemestan).
- [771] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
- [772] Singletary S.E. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:37-47.
- [773] Alberta Health Services, Aromase Inhibitors as adjuvant therapy in postmenopausal women with early-stage hormone receptor positive breast cancer, 2006.
- [774] Del Barco Berrón S., Gil E., Trias des Bes IT., et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer, *Clin Transl Oncol*, 2010, 12: 711-718.
- [775] www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13882, styczeń 2012.

- [776] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych. Anastrozol (Egistrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego, hormonozależnego raka piersi (Ocena raportu ws. oceny leku). Raport nr: AOTM-OT-0403, Warszawa, lipiec 2010.
- [777] http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34630, styczeń 2012.
- [778] Charakterystyka Produktu Leczniczego Memostrol® (anastrozol).

13. Spis tabel i schematów

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted content]

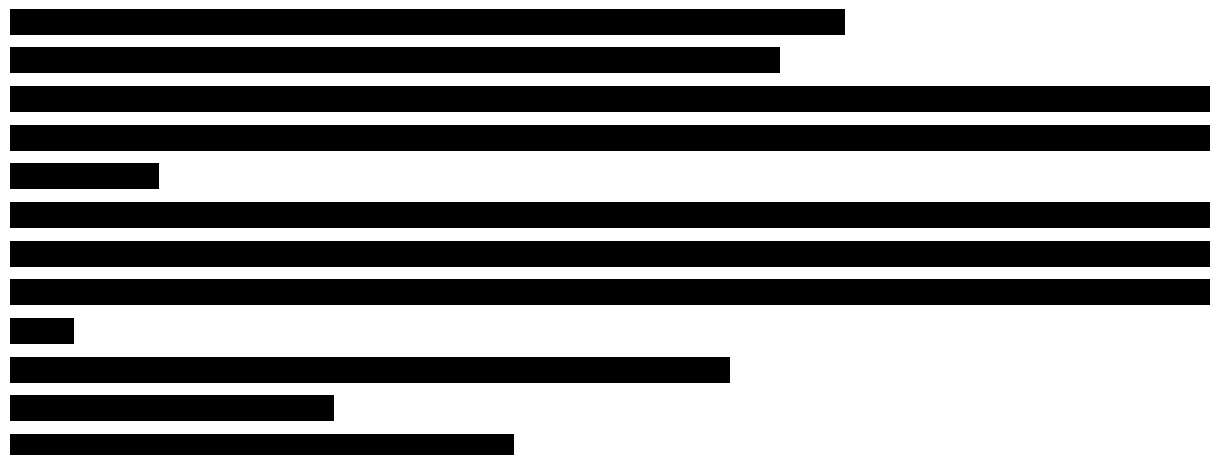
[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block containing the main body of the clinical trial analysis, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

[Redacted content]

[Redacted text block containing the main body of the systematic review, consisting of multiple paragraphs of blacked-out content.]



Spis schematów

Schemat 1. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) dotyczący efektywności klinicznej letrozolu stosowanego w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu i przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie – opracowania wtórne.	371
Schemat 2. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) dotyczący porównania efektywności klinicznej letrozolu z anastrozolem w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie – porównanie bezpośrednie.....	372
Schemat 3. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) dotyczący porównania efektywności klinicznej letrozolu z tamoksyfenem stosowanych w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie – porównanie bezpośrednie.	373
Schemat 4. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM) dotyczący porównania efektywności klinicznej letrozolu z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat – porównanie bezpośrednie.....	374
Schemat 5. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM), dotyczący efektywności klinicznej stosowania letrozolu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie pośrednie (z anastrozolem poprzez wspólny komparator w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz badania o niższej waiirygodności dotyczące stosowania letrozolu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym oraz rozszerzonym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.	375
Schemat 6. Schemat wyszukiwania (diagram zgodny z zaleceniami QUOROM), dotyczący efektywności klinicznej stosowania anastrozolu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie – porównanie pośrednie.	376

14. Aneks

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....

.....
.....
.....
.....
.....

■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] I	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]				
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]				
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■

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

.....

.....

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

.....

.....

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

.....

.....

.....

.....

.....

.....

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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



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

<div style="background-color: black; width: 20px; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 500px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>



<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

14.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil® (letrozol)[169]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu leczniczego Etruzil® firmy EGIS Polska Sp. z o.o.

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów, niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów), lek przeciwnowotworowy.

Kod ATC: L02B G04.

Mechanizm działania:

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana, żółta, okrągła, dwustronnie wypukła powlekana, z napisem „L900” po jednej stronie i 2,5 po drugiej stronie. Każda tabletka zawiera 2,5 mg letrozolu (*letrozolum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 61,5 mg jednowodnej laktozy.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych,**
- **przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez pięć lat,**
- leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.

Nie stwierdzono skuteczności leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów hormonalnych.

Dawkowanie i sposób podawania:

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku: Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę. W przypadku osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki leku nie jest konieczna.

Dzieci: Nie dotyczy.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek: Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest większy, niż 30 ml/min. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentek z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny mniejszym, niż 30 ml/min oraz pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kobiety przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) zostały szczegółowo omówione w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EGIS Pharmaceuticals PLC, Keresztúri út 30-38, 1106 Budapeszt, Węgry.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:15602.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
22.05.2009.

14.3.2. Charakterystyka komparatorów

Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex® (anastrozol)[727]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Arimidex® firmy AstraZenca Pharma Poland Sp. z o.o.

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów stosowane w hormonalnym leczeniu przeciwnowotworowym.

Kod ATC: L02B G03.

Mechanizm działania:

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane, białe, okrągłe, dwuwypukłe, oznakowane logo po jednej stronie i dawką po drugiej stronie.

Jedna tabletka zawiera 1 mg anastrozolu.

Wskazania do stosowania:

- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie,
- **leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,**
- leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, po 2-3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

Dawkowanie i sposób podawania:

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku: Jedna tabletka 1 mg doustnie raz na dobę.

Dzieci: Produkt leczniczy Arimidex® nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjentki z niewydolnością nerek: Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Pacjentki z niewydolnością wątroby: Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi zaleca się leczenie przez 5 lat.

Przeciwwskazania:

- u pacjentek przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią,
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy, niż 20 ml/min),
- umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby,
- nadwrażliwość na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu,
- jednoczesne przyjmowanie tamoksyfenu.

Podczas leczenia produktem Arimidex® nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu.

Działania niepożądane:

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem anastrozolu podano zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- często: brak łaknienia, hipercholesterolemia (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia układu nerwowego:

- bardzo często: ból głowy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),
- często: zespół cieśni kanału nadgarstka, senność (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia naczyniowe:

- bardzo często: udarzenia gorąca (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia żołądka i jelit:

- bardzo często: nudności (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),
- często: biegunka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), wymioty (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy.
- niezbyt często: zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- bardzo często: wysypka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),
- często: ścieńczenie i przerzedzenie włosów, reakcje alergiczne,
- rzadko: rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktyczne,
- nieznana: obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

- bardzo często: bóle i sztywność stawów (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),
- niezbyt często: Palec trzaskający.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

- często: suchość pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), krwawienia z pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu); były one obserwowane głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zamieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie produktem Arimidex®; jeśli krwawienie się przedłuży, należy rozważyć zmianę dalszego sposobu leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- bardzo często: osłabienie (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Produkt leczniczy Arimidex® powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

AstraZenca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:7567.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.03.1998.

Data przedłużenia pozwolenia:01.04.2003, 31.07.2007.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Nolvadex® (tamoksyfen)[728]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Nolvadex® firmy AstraZenca Pharma Poland Sp. z o.o.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogen.

Kod ATC: L02B A01.

Mechanizm działania:

Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifeniloetyleny. Zależnie od tkanki działa jako antagonist lub agonista estrogenów. U pacjentek z rakiem piersi tamoksyfen działa przede wszystkim jako antyestrogen. Wiążąc się z receptorem estrogenowym w guzie, uniemożliwia wiązanie się estrogenów z tym receptorem. W badaniach klinicznych u części pacjentek, pomimo braku receptora estrogenowego w guzie, tamoksyfen wykazuje również korzystne działania kliniczne.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana.

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg tamoksyfenu (w postaci cytrynianu tamoksyfenu – 15,2 mg).

Wskazania do stosowania:

- **leczenie raka piersi.**

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli: Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Podczas stosowania produktu leczniczego Nolvadex® w większych dawkach nie stwierdzono dodatkowych korzyści takich jak opóźnienie nawrotu choroby lub poprawa przeżycia pacjentów. Nie są dostępne istotne dane kliniczne uzasadniające stosowanie tamoksyfenu w dawce od 30 do 40 mg na dobę, chociaż część pacjentek z zaawansowaną chorobą otrzymywała tamoksifen w tych dawkach.

Pacjentki w podeszłym wieku: Dawki leku stosowane u pacjentek w podeszłym wieku są takie same jak u innych pacjentek dorosłych. U niektórych pacjentek produkt Nolvadex® był stosowany jako jedyne leczenie.

Dzieci: Nie zaleca się stosowania produktu Nolvadex® u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Przeciwwskazania:

- ciąża,
- nadwrażliwość na tamoksifen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu tamoksyfenu wynikają albo z działania farmakologicznego leku, np. uderzenia gorąca, krwawienie z dróg rodnych, upławy, świąd sromu, przemijające nasilenie objawów choroby nowotworowej, albo z działania ogólnego, np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, rozkojarzenie oraz w bardzo rzadkich przypadkach zatrzymanie płynów w ustroju i łysienie. Jeśli działania niepożądane są ciężkie, zmniejszenie dawki leku (do dawki nie mniejszej niż 20 mg na dobę) może spowodować zmniejszenie ich nasilenia. Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki leku nasilenie działań niepożądanych nie zmienia się, konieczne może być odstawienie leku. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie zmian skórnych, w tym w izolowanych przypadkach rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona, pęcherzycy. W nielicznych przypadkach występowały reakcje nadwrażliwości, również w postaci obrzęku naczynioruchowego. U niewielkiej liczby pacjentek, u których stwierdzano przerzuty do kości, w początkowym okresie leczenia występowało zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi do 80 000 - 90 000 komórek/mm³. W pojedynczych przypadkach liczba ta była mniejsza. U pacjentek leczonych tamoksyfenem obserwowano również zaburzenia widzenia, w tym zmiany w rogówce, retinopatię, zaćmę. U pacjentów leczonych tamoksyfenem stwierdzano także neuropatię i zapalenie nerwu wzrokowego, a w niewielkiej liczbie przypadków wystąpiła ślepota. Opisywano przypadki występowania włókniaków macicy, endometriozy i

innych zmian w błonie śluzowej macicy, tj. hiperplazji i polipów. U kobiet w wieku przed menopauzą leczonych produktem Nolvadex[®] w nielicznych przypadkach obserwowano powiększenie torbieli jajników. Po zastosowaniu produktu Nolvadex[®] obserwowano występowanie leukopenii, czasami występowała ona wraz z niedokrwistością i (lub) trombocytopenią. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie neutropenii, niekiedy o ciężkim przebiegu. Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jednoczesne stosowanie produktu Nolvadex[®] i leków cytotoksycznych zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych. U pacjentek leczonych produktem Nolvadex[®] często występowały skurcze mięśni nóg. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie śródmiąższowego zapalenia płuc. Podczas stosowania produktu Nolvadex[®] obserwowano zmiany aktywności enzymów wątrobowych. W rzadkich przypadkach opisywano inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby, np. stłuszczenie wątroby, zastój żółci i zapalenie wątroby. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu produktu Nolvadex[®] obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, czasami występujące jednocześnie z zapaleniem trzustki. Podczas leczenia produktem Nolvadex[®] obserwowano zwiększenie częstości występowania raka błony śluzowej macicy i mięsaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

AstraZenca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:R/1273.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:28.07.1992.

Data przedłużenia pozwolenia:05.05.1999, 09.07.2004, 30.06.2009.

■	■■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■■
		■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■				

■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■■
		■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■				
■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■	■

14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: letrozol vs anastrozol



<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>						

14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego: letrozol vs anastrozol



■	■	■	■ ■	■	■ ■	■
■ ■ ■						

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		

<p>[Redacted text block]</p>	
------------------------------	--

			<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>*****</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

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

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

		<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

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

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	---

[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

--	--

[Redacted text]

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

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

	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]

	<p>[Redacted text]</p>
--	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

[Redacted section header]

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
-------------------------------------	---

[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■	[Redacted text]
■ ■	[Redacted text]
■	[Redacted text]
■	[Redacted text]
■	[Redacted text]
■ ■ ■	[Redacted text]

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	---

<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

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

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

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

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

	[REDACTED]
--	------------

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]

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

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

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

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

[Redacted text]

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	[Redacted text block]
--	-----------------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	---

[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie





14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

14.8. Analiza kliniczna stosowania anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie - porównanie bezpośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. Przegląd systematyczny badań klinicznych.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.11. Tabele pomocnicze

Tabela 167. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z randomizacją.
	IIB	Poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane, prospektywne badania kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane, prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane, retrospektywne badania kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badania kliniczne kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badania grup pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelu ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996*

Tabela 168. Opis skali GRADE.

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badania kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:			Zwiększ punktację w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodzie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silny związek/korelacja- istotny statystycznie wyniki $RR > 2$ ($< 0,5$) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja- istotny statystycznie wyniki $RR > 2$ ($< 0,5$) w oparciu o bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń dowiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki			Dowodny związek odpowiadający dawce.	+1
Wysoki ryzyko błędów raportowania			Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukująony efekt	+1

Tabela 169. Formularze ekstrakcji danych z badań.

Badacz: _____ Sylwia Łopuch, Natalia Wiśniewska _____

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba lokalizacji ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTASp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTASp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTASp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.