



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Letrozolum, anastrozolum i exemestanum
w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu
zaawansowanego hormonozależnego i HER2-ujemnego raka
piersi (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii
uzupełniającej wczesnego raka piersi)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniu innym niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

nr OT.4221.50.2022

Data ukończenia: 15.09.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U.2019.0.1781) art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz.U.U.E.L119 z dnia 4 maja 2016 r.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-----------------------------|---|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| komunikat/baza LEK | <p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-lek/</p> |
| komunikat/baza SWIAD | <p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiaad/</p> |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NMA | ang. Network Meta-Analysis; metaanaliza sieciowa |
| PBO | placebo |
| RWD | ang. Real World Data; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej |
| SD / ± | ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 5 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 6 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 8 |
| 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 8 |
| 3.2. Opis badań włączonych do analizy | 9 |
| 3.3. Wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa | 10 |
| 3.3.1. ComplEEment-1 | 10 |
| 3.3.2. Aktualizacja wyników badań uprzednio analizowanych | 15 |
| 3.3.2.1. MONALESSA-2 | 15 |
| 3.3.2.2. PALOMA-2 | 16 |
| 3.3.2.3. Stearns 2018..... | 17 |
| 3.3.3. Badania RWD | 20 |
| 3.3.4. Przeglądy systematyczne z metaanalizami | 22 |
| 3.3.4.1. Shimoi 2020 | 22 |
| 3.3.4.2. Gao 2019 | 25 |
| 4. Źródła..... | 27 |
| 5. Załączniki..... | 31 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 31 |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 32 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25 sierpnia 2022 r., znak PLR.07.23.2022.1.JKB Minister Zdrowia zlecił wydanie ponownej opinii, w tym, opracowania materiałów analitycznych na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.). W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.56.2019¹, na podstawie którego została wydana pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 383/2019² z dnia 25.11.2019 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

¹ Letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/258_ot.4321.56.2019_\[letrozol_anastrozol_eksemestan\]_rak_piersi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/258_ot.4321.56.2019_[letrozol_anastrozol_eksemestan]_rak_piersi.pdf)

² Opinia Rady Przejrzystości nr 383/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie substancji czynnej letrozol, anastrozol i eksemestan we wskazaniu pozarejestryjnym: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż określone w ChPL

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_47_492_191125_o_383_letrozol_anastrozol_eksemestan_off_label_zacz.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 7.09.2022 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej z raportu nr OT.4321.56.2019. Przeszukano następujące źródła:

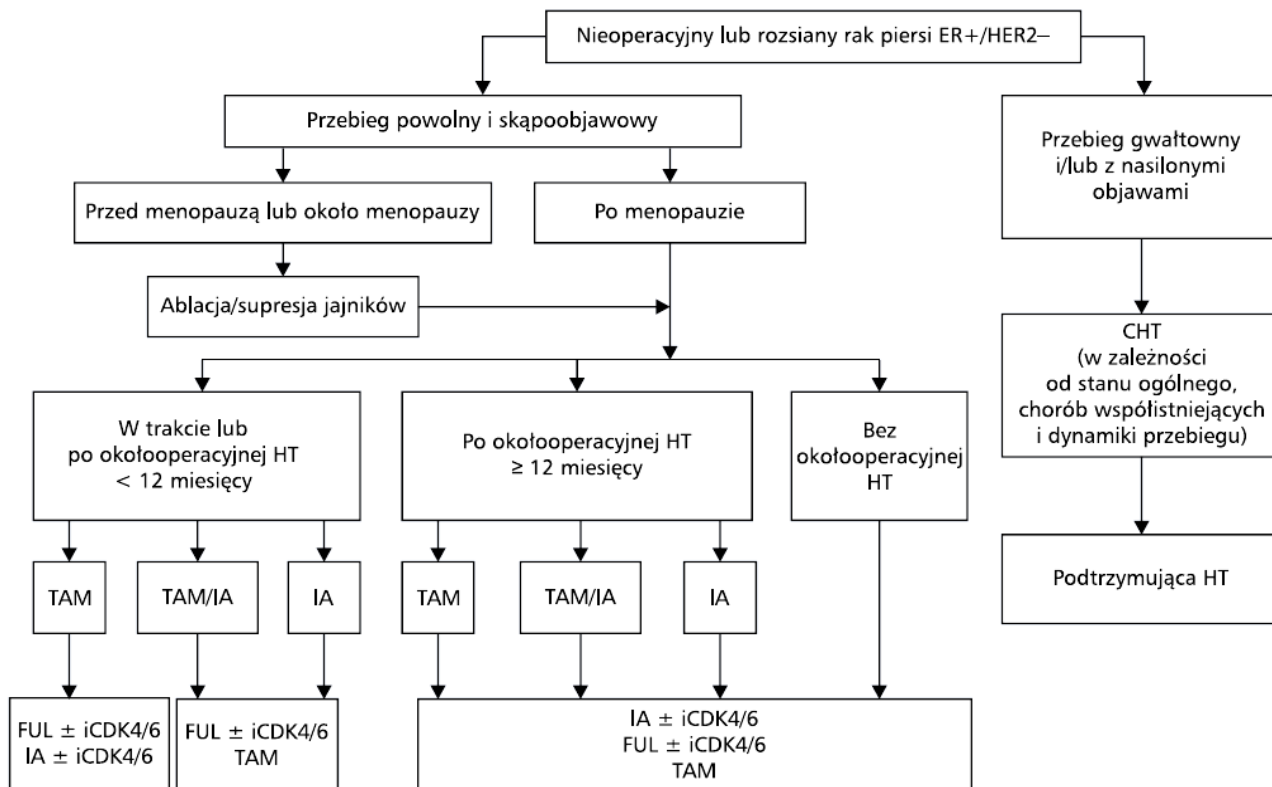
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia zaawansowanego, hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi. Najważniejsze informacje dot. farmakoterapii zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja | Rekomendowane interwencje |
|-------------|--|
| NCCN 2022 | <p>Terapia systemowa chorych na zaawansowanego raka piersi ER+ i/lub PR+, HER2- po menopauzie lub przed menopauzą z supresją/ablacją jajników</p> <p><u>Terapie preferowane w pierwszej linii leczenia:</u> (kategoria 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol, exemestan) + inhibitory CDK4/6 (palbocykl, rybocykl, abemacykl), • fulwestrant + niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol), • fulwestrant + inhibitory CDK4/6 (palbocykl, rybocykl, abemacykl). <p><u>Inne rekomendowane terapie:</u> (kategoria 2A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • fulwestrant, • niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol), • tamoksyfen, • steroidowe inhibitory aromatazy (exemestan). <p><u>Kategorie dostępnych dowodów i konsensusu</u></p> <p>kategoria 1 – zalecenia na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych, interwencja odpowiednia zgodnie z powszechnym konsensusem NCCN</p> <p>kategoria 2A – zalecenia na podstawie dowodów naukowych niższej jakości, interwencja odpowiednia zgodnie z powszechnym konsensusem NCCN</p> <p><u>Kategorie preferencji</u></p> <p>terapie preferowane – interwencje o wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dostępnych dowodach naukowych oraz, o ile to zasadne, większa dostępność (mniejsze koszty)</p> <p>inne rekomendowane terapie – inne interwencje, które mogą być mniej skuteczne, bardziej toksyczne, a dostępne dane są mniej dojrzałe lub znacząco mniejsza dostępność (wyższe koszty) przy podobnych efektach</p> |
| ESMO 2021 | <p>Inhibitory CDK4/6 (palbocykl, rybocykl, abemacykl) w skojarzeniu z hormonoterapią (fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy, tj. anastrozolem, letrozolem i exemestaniem) stanowią standard postępowania w pierwszej linii terapii u chorych na zaawansowanego raka piersi ER+/HER2-, z uwagi na znaczące korzyści w zakresie PFS i OS oraz utrzymanie lub polepszenie jakości życia (I, A). Sama hormonoterapia w pierwszej linii leczenia powinna być stosowana wyłącznie u małej grupy chorych z chorobami współistniejącymi lub stanem sprawności, które wykluczają zastosowanie inhibitorów CDK4/6. Kobiety przed lub około menopauzy muszą stosować supresję jajników równoległe z hormonoterapią.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego badania RCT z wysokiej jakości metodologią (niskim prawdopodobieństwem błędów) lub z meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań RCT bez heterogeniczności</p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p>A – silne dowody przemawiające za skutecznością ze znaczącą korzyścią kliniczną, silnie rekomendowane</p> |

| Organizacja | Rekomendowane interwencje |
|-------------|--|
| PTOK 2020 | <p>U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+ przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B). W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy – fulwestrant (I, B), IA (inhibitory aromatazy, tj. anastrozol, letrozol, exemestan) (I, B) oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (palboccykl b, abemacykl b) (I, A).</p> <p>U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), exemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) – alpelisib z fulwestrantem (I, B). W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B).</p> <p>Uwaga analityków: w wytycznych PTOK 2020 rak piersi HR+ należy rozumieć jako rak piersi ER+, wytyczne nie odnoszą się do raka piersi z ekspresją receptorów progesteronowych</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p>A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>C – wskazania określone indywidualnie</p> |



FUL — fulwestrant; IA — inhibitor aromatazy; iCDK4/6 — inhibitor CDK4/6; TAM — tamoksyfen

Rysunek 1. Strategia systemowego leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku piersi ER+/HER2- za PTOK 2020

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W raporcie pierwotnym zwrócono uwagę na korespondencję z prof. Maciejem Krzakowskim – Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej, z której wynika że brak był wówczas refundacji inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w I rzucie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, co mogło utrudniać realizację programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”, który w dalszym ciągu jest finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z treścią programu, aktualną na dzień sporządzenia pierwotnego raportu (22.11.2019 r.) analitycy Agencji przeprowadzili wskazanie dowodów naukowych dotyczących zastosowania inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) w połączeniu z palbocyklibem / rybocyklibem wśród kobiet z zaawansowanym rakiem piersi (I rzut hormonoterapii).

W ramach niniejszego raportu dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku oraz uzupełnienia jego zawartości o doniesienia naukowe raportujące abemacyklib, refundowany w programie, zgodnie z treścią aktualnego na dzień sporządzenia niniejszego raportu Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.³ W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania skojarzeń inhibitora aromatazy z inhibitorem CDK4/6 w ocenianym wskazaniu pozarejestrycyjnym, wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.09.2022 r. w bazach informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.56.2019 w przypadku skojarzeń z rybocyklibem i palbocyklibem oraz bez ograniczeń czasowych dla danych dotyczących skuteczności skojarzenia z abemacyklibem. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej w leczeniu wczesnego raka piersi), populacji nie ograniczono ze względu na płeć pacjentów

Interwencja: opis przyjęty zgodnie z funkcjonującymi zapisami

- maksymalna dawka dobową **palbocyklibu**: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni);
- maksymalna dawka dobową **rybocyklibu**: 600mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni);
- maksymalna dawka dobową **abemacyklibu**: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni);
- dawka dobową **inhibitorów aromatazy** stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:
 - **letrozol**: 2,5mg/dobę; **anastrozol**: 1 mg/dobę; **eksemestan**:25 mg/dobę

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyżej wymienionych skojarzeń terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne (z/bez metaanalizy), eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji prowadzone w ramach co najmniej III fazy, badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne), badania raportujące skuteczność i bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ≥100 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję.

Inne: publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Ponieważ rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy zastosowania skojarzenia jednego z inhibitorów CDK4/6: abemacyklibu / palbocyklibu / rybocyklibu z jednym z inhibitorów aromatazy: letrozol / anastrozol / eksemestan, a wszystkie te substancje czynne były już przedmiotem oceny Agencji:

- produkt leczniczy Kisqali, rybocyklib, AWA: OT.4331.37.2018⁴,
- produkt leczniczy Ibrance, palbocyklib, AWA: OT.4351.34.2017⁵,
- produkt leczniczy Verzenios abemacyklib, AWA: OT.4331.49.2019⁶.

Zdecydowano się na odstępnie od przedstawienia w niniejszym raporcie wyników badań, które zostały już opisane we wspomnianych analizach weryfikacyjnych. Do raportu włączono dodatkowe badania które odnaleziono po dacie poprzedniego opracowania oraz aktualizacje przedstawionych w analizach weryfikacyjnych badań opublikowane po dacie ostatniego.

W pierwotnym opracowaniu aktualnym na dzień 19 listopada 2019 r przedstawiono:

- publikację Janni 2018 – wyniki do badania **MONALEESA-2** porównującego rybocyklib stosowany w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do placebo podawanego z letrozolem u kobiet ze stanem pomenopauzalnym w I linii leczenia hormonozależnego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi,
- publikację Rugo 2019 - wyniki z przedłużonej obserwacji do badania **PALOMA-2** porównującego palbocyklib stosowany w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do placebo podawanego z letrozolem u kobiet ze stanem pomenopauzalnym w I linii leczenia hormonozależnego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi,
- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową **Wilson 2017** porównujący palbocyklib stosowany z letrozolem z chemioterapią u kobiet po menopauzie z hormonozależnym, HER2-ujemnym zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi.

W najbardziej aktualnej AWA Verzenios, w której w związku z odpowiedzią na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wyszukiwanie zostało zaktualizowane 11 października 2019 r. przedstawiono wyniki następujących badań klinicznych:

- abemacyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ABE + NSAI)
 - ABE + NSAI vs PBO + NSAI – badanie **MONARCH 3** (publikacje pełnotekstowe: Goetz 2015, Goetz 2017, Goetz 2018, Goetz 2019, Johnston 2019, abstrakt konferencyjny Leo 2018)
- palbocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy (PAL + NSAI) vs NSAI
 - badanie **PALOMA-1** (Finn 2014, Bell 2016, Finn 2016b)
 - badanie **PALOMA-2** (Finn 2016, Diéras 2019, Durairaj 2018, Finn 2016 a, Finn 2019, Im 2019, Mukai 2019, Rugo 2018, Rugo 2019)

⁴ Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/AWA/174_AWA_OT.4331.37.2018_Kisqali_ribociclib_2018.11.08.pdf

⁵ Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_\[palbocyklib\]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[palbocyklib]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf)

⁶ Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w ramach programu lekowego: „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/193/AWA/193_awa_ot.4331.49.%202019_verzenios_nsai_bip.pdf

- rybocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy (RYB + NSAI) vs PBO + NSAI
 - badanie **MONALEESA-2** (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018a, Hortobagyi 2018b, Janni 2018, O'Shaughnessy 2018, Sonke 2018, Verma 2018, Yardley 2019).

Ponadto w zakresie opracowań wtórnych, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 3 przeglądów systematycznych dot. skuteczności (**EI Rassy 2018, Lee 2018, Ramos-Esquivel 2018**) oraz 2 uwzględniających wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii abemacyklibem (**Deng 2018, Messina 2018**).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych skojarzeń inhibitorów aromatazy z inhibitorami CDK4/6 w omawianym wskazaniu pozarejstracyjnym:

- nierandomizowane, open-label, wielośrodkowe badanie fazy IIIb dla oceny skuteczności rybocyklibu w kojarzeniu z letrozolem w leczeniu mężczyzn lub kobiet w okresie przed lub pomenopauzalnym z zaawansowanym, hormonozależnym (HR+) i HER-2 (-) rakiem piersi w pierwszej linii hormonoterapii choroby w stadium zaawansowanym **CompLEEment-1** (De Laurentiis 2021, Cottu 2022, Borstnar 2022);
- aktualizację wyników badania:
 - **MONALESSA-2** (Hortobagyi 2022);
 - **PALOMA-2** (Finn 2022)
- badanie obserwacyjne (**Stearns 2018**)
- badania rzeczywistej praktyki klinicznej (**Pizzuti 2018, Brufsky 2021, Waller 2019, Sun 2021**);
- przegląd systematyczny z metaanalizą (**Shimoi 2020**), przegląd systematyczny FDA ze zbiorczą analizą (ang. *pooled analysis*) (**Gao 2019**).

3.3. Wyniki analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa

3.3.1. CompLEEment-1

Metodyka

Supresja gonad osiągnięta była w wykorzystaniu gosereliny lub leuprolidu u mężczyzn i kobiet przed menopauzą. Badanie składało się z 2 faz:

- Faza podstawowa: od PPFV do 18 miesięcy po LPFV. Podczas fazy podstawowej gromadzono dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności (w tym PRO w wybranych krajach);
- Faza przedłużenia: od końca fazy podstawowej do LPLV. W przypadku, gdy pacjenci uczestniczący w badaniu nadal odnoszą korzyści pod koniec fazy podstawowej, a rybocyklib nie jest zatwierdzony lub dostępny i refundowany, pacjenci mogą zostać przeniesieni do tej fazy przedłużenia i nadal otrzymywać leki do progresji, nietolerancji, zgonu lub decyzji lekarza/pacjenta; zbierane będą tylko dane dotyczące bezpieczeństwa i korzyści klinicznych (ocenione przez badacza).

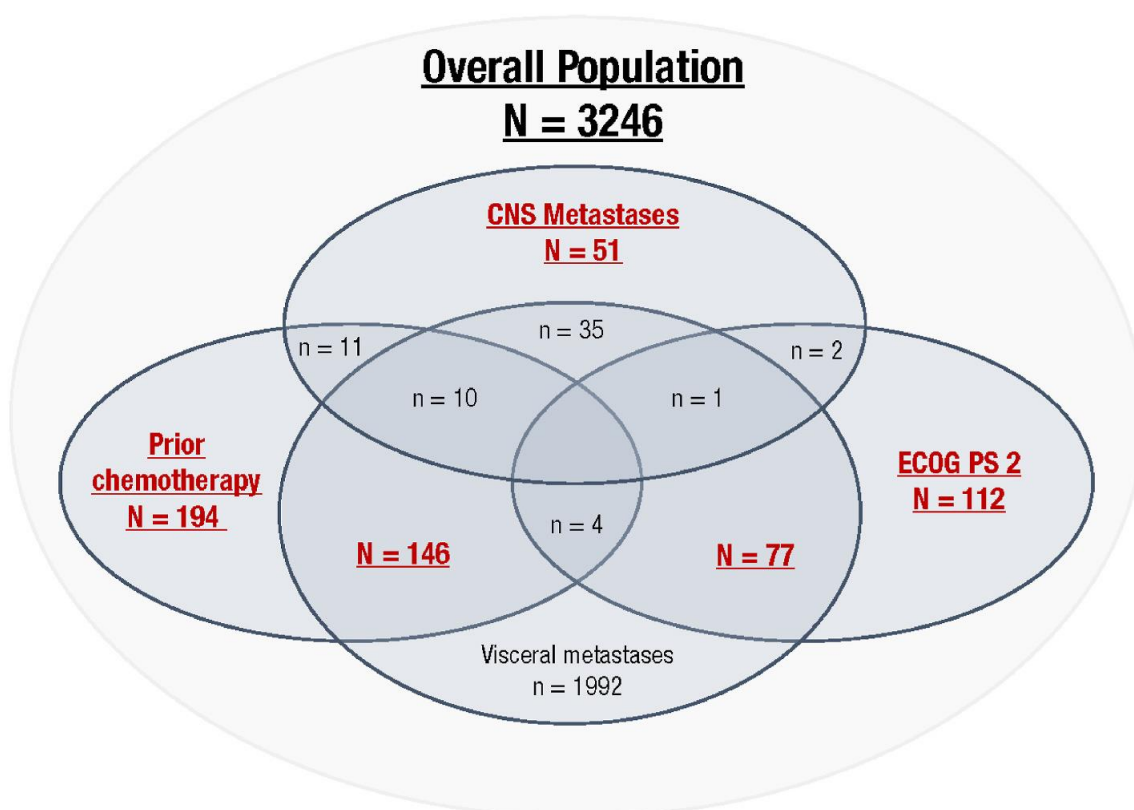
Rekrutacja do tego miała na celu włączenie zróżnicowanej populacji pacjentów pod względem lokalizacji, krajów i regionów. Każdemu uczestniczącemu krajowi zostanie przydzielona z góry określona liczba pacjentów (na podstawie liczby uczestniczących ośrodków i dostępnej populacji). Gromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa obejmowały wszystkie zdarzenia i działania niepożądane, w tym zdarzenia stopnia 3/4, zdarzenia o szczególnym znaczeniu (neutropenia, w tym neutropenia z gorączką, wydłużenie odstępu QT, toksyczność wątrobowo-żółciowa), zdarzenia prowadzące do trwałego przerwania leczenia lub zgonu, objawy czynności życiowych, badanie fizykalne, zmienność stan sprawności wg ECOG i wybrane parametry hematologiczne/chemiczne podczas wizyt w ramach badania, gdy pacjent pozostaje w badaniu i przez 30 dni po jego przerwaniu. Czas do progresji (TTP) i ogólna odpowiedź (ORR/CBR) zostaną ocenione za pomocą RECIST v1.1.

Kryteria włączenia obejmowały: wiek ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody, zaawansowany (lokoregionalnie nawracający lub przerzutowy) rak piersi niepoddający się leczeniu. W przypadku kobiet do badania dopuszcza się zarówno pacjentki w okresie przed-/okołomenopauzalnym, jak i pomenopauzalnym; Stan menopauzy ma znaczenie dla konieczności jednoczesnego stosowania gosereliny lub leuprolidu z rybocyklibem i letrozolem. Rak piersi HER2-ujemny zdefiniowany jako ujemny test hybrydyzacji in situ lub status IHC 0, 1+ lub 2+. Jeśli IHC wynosi 2+, w lokalnym laboratorium wymagany jest ujemny test hybrydyzacji in situ (FISH, CISH lub SISH). ECOG ≤ 2 . Odpowiednia czynność szpiku kostnego i narządów. Podczas badania przesiewowego pacjenci mieli 12-odprowadzeniowe EKG. Pacjent musiał być w stanie połykać tabletki rybocyklibu i letrozolu. Uzyskano świadomą zgodę przed podjęciem jakichkolwiek czynności.

Charakterystyka pacjentów

Ogółem do badania włączono 3 246 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku w okresie od 30 listopada 2016 r. do 22 marca 2018 r. Datą graniczną był 8 listopada 2019 r., a mediana czasu obserwacji wyniosła 25,4 miesiąca (minimum 19,1 miesiąca). W momencie odcięcia danych 1 301 (40,1%) pacjentów ukończyło leczenie w fazie podstawowej, z czego 415 przeszło do fazy przedłużenia.

Ogółem 1 945 (59,9%) pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu postępującej choroby (34,2%) i AE (15,5%).



Rysunek 2. Schematyczne przedstawienie całkowitej populacji włączonej do badania CompLEEment, liczebność populacji w podziale na grupy specjalnego zainteresowania

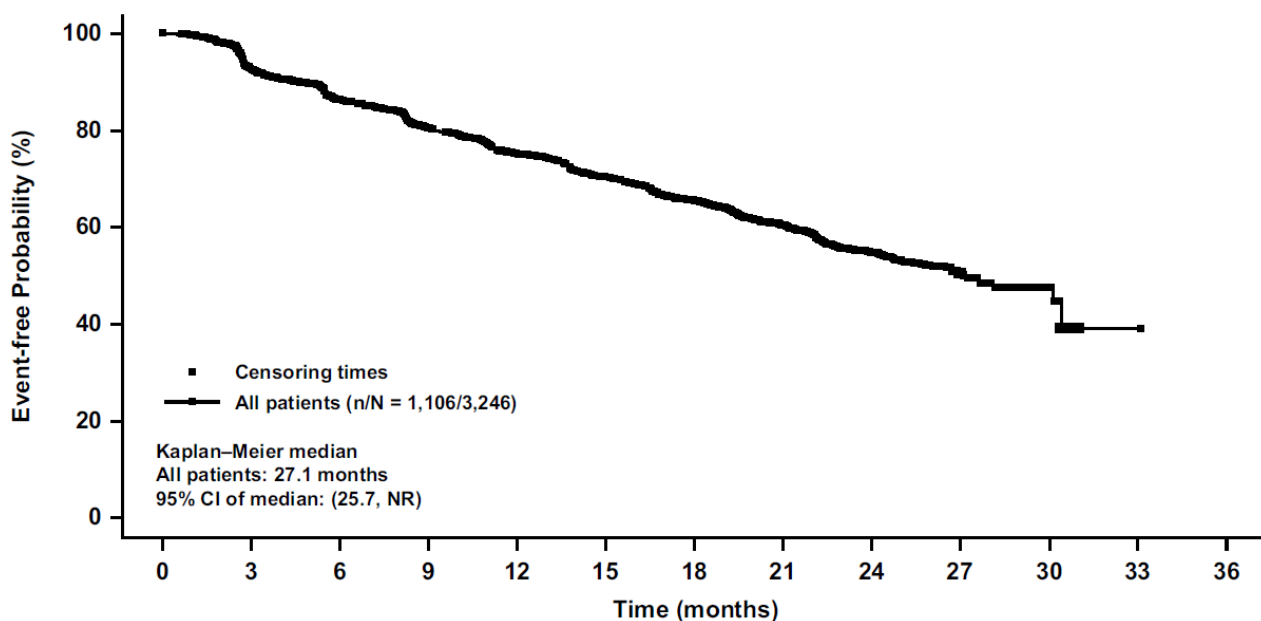
Wiek pacjentów wahał się od 20 do 92 lat (mediana 58,0 lat). Autorzy badania przedstawili charakterystykę populacji pacjentów o szczególnym znaczeniu, w tym pacjenci w wieku ≥ 75 lat, kobiety przed menopauzą, pacjenci płci męskiej, pacjenci z ABC de novo, pacjenci z przerzutami do OUN, pacjenci w stanie sprawności 2 wg ECOG oraz pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię z powodu ABC.

W badaniu przesiewowym u 2 079 (64,0%) pacjentów stwierdzono mierzalną chorobę.

Mediana czasu trwania ekspozycji na rybocyklib wynosiła 17,5 miesiąca, a mediana i średnie RDI wyniosły odpowiednio 95,2% i 86,4%. Mediana czasu trwania ekspozycji na letrozol wyniosła 17,7 miesiąca. Średnia dzienna dawka rybocyklibu wynosiła 547,7 mg (mediana 600,0 mg). Dawka rybocyklibu jest zgodna z maksymalną dawką określoną przez zapisy funkcjonującego programu leczenia raka piersi w Polsce.

Wyniki

- W okresie obserwacji z medianą 25,4 miesiąca mediana TTP wyniosła 27,1 miesiąca (95% CI, 25,7; no), podczas gdy szacowane prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 24 miesiącach wyniosło 54,7% (95% CI, 52,5; 56,8;). W sumie 2 140 (65,9%) pacjentów zostało ocenianych z analizy TTP; głównymi powodami cenzurowania były „nieodpowiednia już ocena” u 720 pacjentów i „wycofanie zgody” u 73 pacjentów.



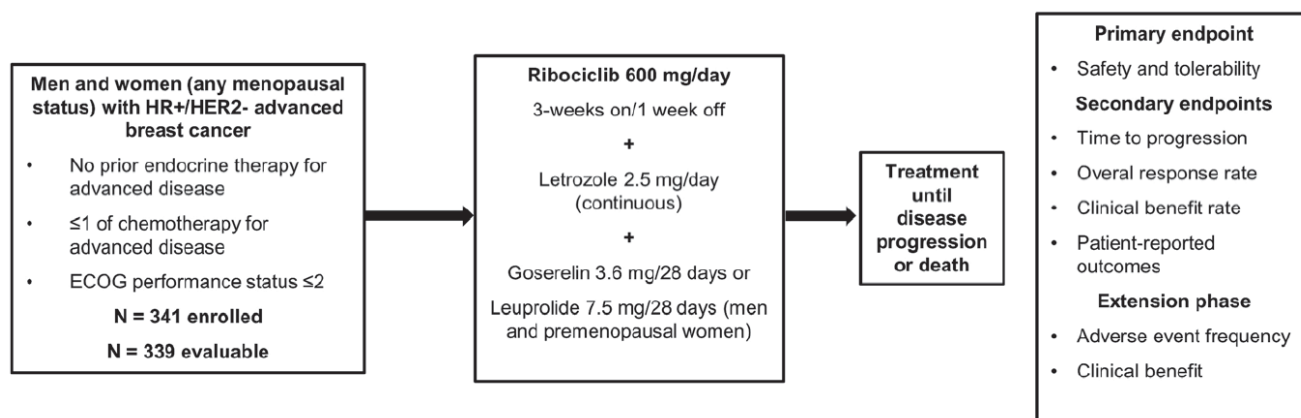
Number of patients still at risk

| Time (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|----|----|----|
| All patients | 3,246 | 2,594 | 2,265 | 2,044 | 1,848 | 1,673 | 1,500 | 991 | 460 | 116 | 19 | 1 | 0 |

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do progresji określonego przez lokalnego badacza

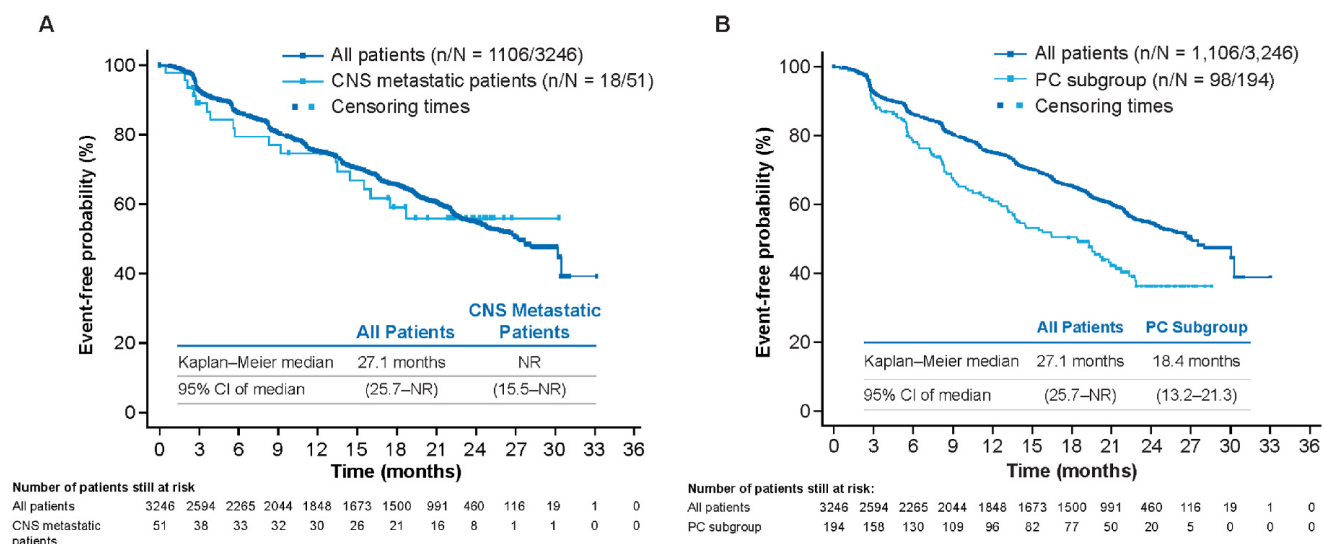
- ORR dla całej populacji i pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania (n = 2079 [64,0%]) wyniosły odpowiednio 29,3% (95% CI, 27,7; 30,9) i 43,6% (95% CI, 41,5; 45,8).
- CBR były podobne dla całej badanej populacji i pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania (odpowiednio 70,7% [95% CI, 69,1; 72,2] i 69,1% [95% CI, 67,1; 71,1]).
- W analizie eksploracyjnej mediana PFS wyniosła 26,7 miesiąca (95% CI, 24,8; 30,1) dla całej badanej populacji. Zestaw do analizy PRO obejmował 1 230 pacjentów z 6 wstępnie wybranych krajów.
- Oceniono ogólne zmiany w punktacji FACT-B od wartości początkowej do zakończenia leczenia, jak również wyniki FACT-B dla poszczególnych domen, w tym dobrego samopoczucia fizycznego, społecznego/rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz dodatkowych problemów. Wyniki dotyczące samopoczucia emocjonalnego i funkcjonalnego nie spadły poniżej poziomu wyjściowego podczas leczenia.
- 3 203 (98,7%) pacjentów doświadczyło AE, a 2461 (75,8%) pacjentów doświadczyło AE stopnia ≥ 3 . Najczęstszymi ($\geq 20\%$) AE wszystkich stopni (niezależnie od przyczynowości) były neutropenia (n = 2 417; 74,5%), nudności (n = 1 166; 35,9%), leukopenia (n = 887; 27,3%), zmęczenie (n = 760; 23,4%), biegunka (n = 690; 21,3%), ból stawów (n = 677; 20,9%) i wymioty (n = 649; 20,0%), przy czym najczęstszą ($\geq 5\%$) przyczyną działań niepożądanych stopnia ≥ 3 była neutropenia (n = 1 856; 57,2%), leukopenia (n = 345; 10,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) (n = 249; 7,7%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (n = 184; 5,7%).
- Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE (niezależnie od przyczynowości) wyniosła 528 (16,3%), przy czym najczęstszymi AE (niezależnie od przyczynowości) powodującymi przerwanie było zwiększenie aktywności AIAT (197; 6,1%), zwiększenie aktywności AspAT (129; 4,0%), a transaminazy wzrosły (22; 0,7%).

- W sumie 3 091 (95,2%) pacjentów doświadczyło związanego z leczeniem AE, 2 192 (67,5%) pacjentów doświadczyło związanego z leczeniem AE stopnia ≥ 3 , a 203 (6,3%) pacjentów doświadczyło związanego z leczeniem SAE. Związane z leczeniem AE wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 prowadziły do dostosowania/przerwania stosowania dawki u odpowiednio 2 235 (68,9%) i 1 964 (60,5%) pacjentów.

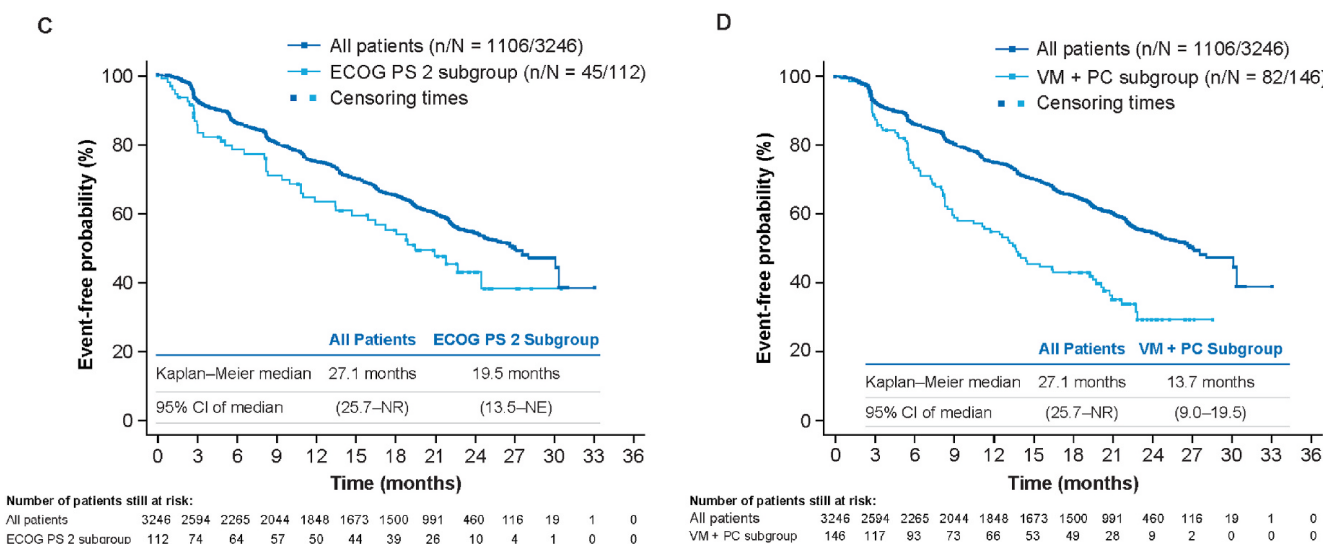


Rysunek 4. Projekt badania oraz schemat przebiegu kwalifikacji pacjentów do analizy w subpopulacji SERCE - pacjenci pochodzący z krajów centralnej i wschodniej Europy

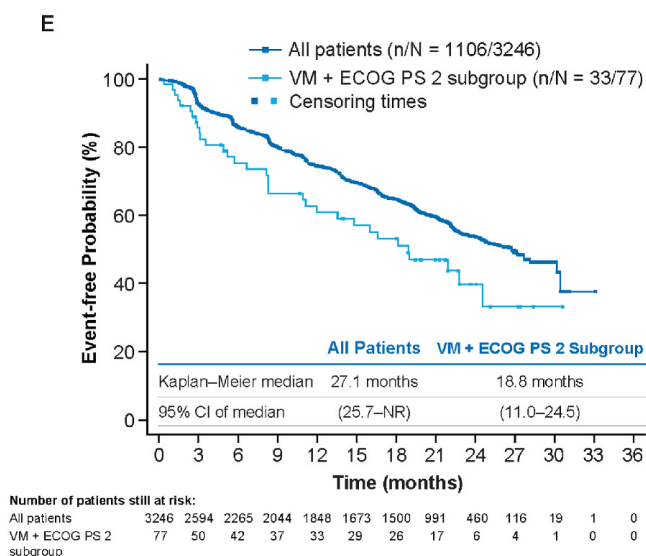
- W populacji SERCE 230 pacjentów (67,8%) miało mierzalną chorobę na początku, a 109 (32,2%) tylko chorobę niemierzalną. Analiza skuteczności całej podgrupy SERCE (N = 339) wykazała ORR 27,4% CBR wyniósł 74,6%, a mediana TTP 24,4 miesiąca. U pacjentów z mierzalną chorobą na początku, ORR% wyniósł 39,6%, przy CBR 73,9%.
- 51 pacjentów miało przerzuty do OUN, 194 otrzymało wcześniej chemioterapię z powodu zaawansowanej choroby, 112 miało przerzuty trzewne w porównaniu z ECOG 2, 146 miało przerzuty trzewne plus wcześniejszą chemioterapię, a 77 miało przerzuty trzewne plus ECOG PS 2.
 - TTP dla całej badanej populacji wynosił 27,1 miesiąca. U pacjentów z przerzutami do OUN TTP był zgodny z całą badaną populacją, podczas gdy TTP u pacjentów z innych podgrup był krótszy niż obserwowany w całej badanej populacji (mediana TTP wahała się od 13,7 do 19,5 miesiąca).
 - Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych plus wcześniejsza chemioterapia (13,7 miesiąca) lub z przerzutami do narządów trzewnych plus ECOG PS 2 (18,8 miesiąca) mieli tendencję do gorszego rokowania w odniesieniu do mediany TTP niż wszyscy pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych (22,9 miesiąca [zakres, 22,0-25,0 miesięcy]).
 - Korzyści w zakresie ORR i CBR obserwowane u pacjentów z przerzutami do OUN były zgodne z całą badaną populacją. Chociaż nieznacznie niższe niż w całej badanej populacji, spójne korzyści w zakresie ORR i CBR zaobserwowano w innych podgrupach będących przedmiotem zainteresowania klinicznego.
 - Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z tymi raportowanymi dla populacji ogólnej.



Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera czasu do progresji (A) pacjenci z przerzutami do OUN, (B) pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię; w porównaniu do populacji ogólnej



Rysunek 6. Krzywe Kaplana-Meiera czasu do progresji (C) pacjenci z ECOG PS 2 (D) pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię; w porównaniu do populacji ogólnej



Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera czasu do progresji (E) pacjenci z przerzutami trzewnymi i ECOG PS 2

Wnioski autorów

Autorzy publikacji zwracają uwagę na pewne ograniczenia przeprowadzonego badania klinicznego wraz z analizami dodatkowymi. Mediana czasu trwania obserwacji pacjentów jest na dzień opracowania wyników ostatniej zidentyfikowanej publikacji stosunkowo krótka, co przekłada się wprost na liczbę zarejestrowanych zdarzeń, w tym progresję choroby i zgon.

Należy zauważyć, że pacjenci biorący udział w badaniu CompLEElement-1 byli obserwowani aż do momentu odstawienia rybocyklibu z jakiegokolwiek powodu, a zatem obserwacja progresji jest bardziej zachowawcza niż w innych, kluczowych badaniach rejestracyjnych, w których pacjenci odstawili rybocyklib z powodu toksyczności, ale nadal stosowali leczenie hormonalne w ramach badania

Wykazano na rozsądny profil bezpieczeństwa i skuteczność rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem jako leczenie pierwszego rzutu w HR+, HER2-ABC.

Zastrzeżenia analityków Agencji

Badanie CompLEElement-1 dostarcza podobnych danych klinicznych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa do badania MONALESSA-2. W dalszym ciągu brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania skuteczności inhibitorów aromatazy wobec siebie. Jak dotąd jedynym badaniem bezpośrednio porównującym substancje z tej klasy terapeutycznej było badanie Iwata 2013 (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018a, Hortobagyi 2018b, Janni 2018, O'Shaughnessy 2018, Sonke 2018, Verma 2018, Yardley 2019), które zostało przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dla leku Verzenio, badanie porównywało skuteczność eksemetsanu w odniesieniu do anastrozolu.

Zastrzeżenia budzi też koncepcja przedstawiania wyników analizy czasu do wystąpienia zdarzenia w podgrupach pacjentów przedstawiona na rysunkach 4-6, gdzie wyniki dla grupy pacjentów ogółem i pacjentów w subgrupie dublują się w tzw. pełnym zestawie danych. Zasadnym było by przeprowadzenie porównań w grupach pacjentów, bez części wspólnej wyników i na tej podstawie możliwe późniejsze wnioskowanie.

3.3.2. Aktualizacja wyników badań uprzednio analizowanych

3.3.2.1. MONALESSA-2

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania rybocyklib + letrozol vs placebo + letrozol, pochodzące z badania MONALESSA-2 zostały opisane na str. 32-36 oraz 38-43 AWA dot. leku Kisqali. Poniżej opisano jedno dodatkowe badanie zidentyfikowane w wyszukiwaniu Agencji – Hortobagyi 2022.

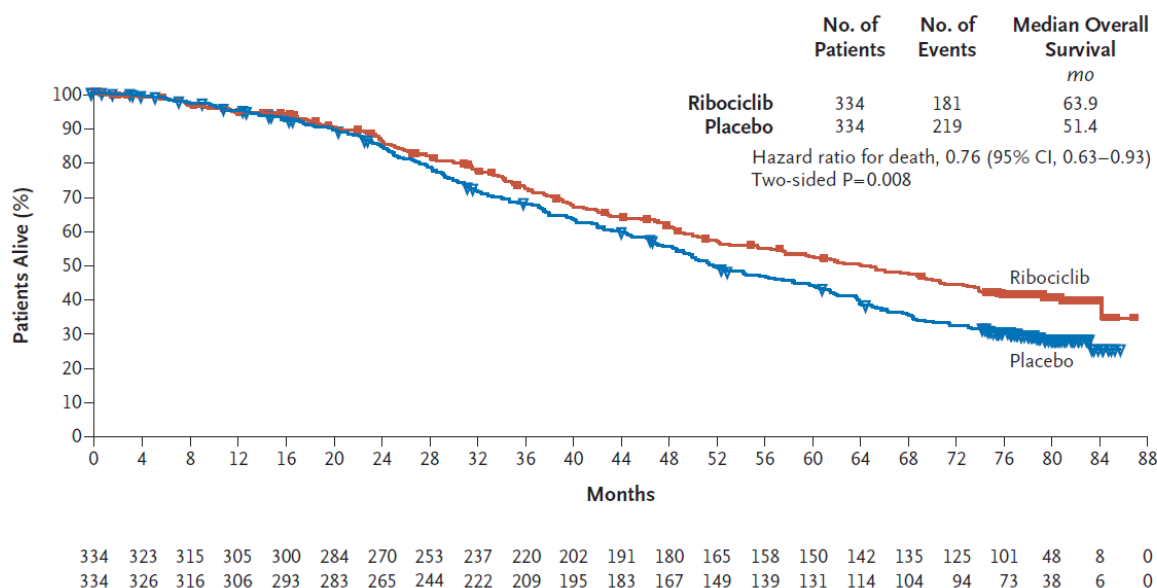
Metodyka

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych. Do badania włączono kobiety w okresie pomenopauzalnym, z potwierdzonym histologicznie i/lub cytologicznie rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+), HER2 ujemnym. W odnalezionej publikacji Hortobagyi 2022 zostały przedstawione zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej.

Wyniki

Wśród wszystkich pacjentów mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do odciążenia danych) wyniosła 80 miesięcy (minimum 75 miesięcy). Mediana czasu trwania narażenia na leczenie dla rybocyklibu wynosiła 20,2 miesiąca (IQR 7,4; 45,1), czyli o 7 miesięcy dłuższy niż w momencie pierwotnej analizy przeżycia wolnego od progresji. Analiza całkowitego przeżycia dla badania MONALESSA-2 została wykonana po wystąpieniu 400 zgonów. W grupie rybocyklibu + letrozol odnotowano 181 zgonów wśród 334 pacjentów (54,2%), przy medianie 63,9 miesiąca (95% CI 52,4; 71,0), natomiast w grupie placebo + letrozol wystąpiło 219 zgonów wśród 334 pacjentów (65,6%), przy medianie 51,4 miesiąca (95% CI 47,2; 59,7). HR wyniósł 0,76 (95% CI 0,63; 0,93).

Pierwotnie raportowano wyniki medianie okresu obserwacji 26,4 miesiącach, nie osiągnięto wówczas mediany w grupie interwencyjnej. HR wyniósł 0,746 (95% CI 0,517; 1,078).



Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego

3.3.2.2. PALOMA-2

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania palbocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy - letrozol (PAL + NSAI) vs NSAI, pochodzące z badania PALOMA-2 zostały opisane na str. 27-38 AWA dot. leku Ibrance oraz 32-42 AWA dot. leku Verzenio. Poniżej opisano jedno dodatkowe badanie zidentyfikowane w wyszukiwaniu Agencji – Finn 2022.

Metodyka

Wieloośrodkowe (186 ośrodków), prospektywne, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi: rozumianym jako miejscowy nawrót choroby lub obecność przerzutów, nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia, brak wskazań do zastosowania chemioterapii; ER-dodatni – ocena lokalna, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie (najświeższa dostępna); HER2-ujemny – ocena za pomocą metody zalecanej przez FDA; brak wcześniejszego systemowego leczenia choroby zaawansowanej; kobiety po menopauzie stwierdzanej z zastosowaniem obustronnej ooforektomii; spontaniczne zatrzymanie miesiączki ≥ 12 kolejnych miesięcy; stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn); wiek ≥ 18 lat; mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach; status sprawności 0-2 wg ECOG; prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych). W odnalezionej publikacji Finn 2022 zostały przedstawione zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS).

Łącznie 666 kobiet po menopauzie z ER+/HER2– ABC, które nie otrzymywały wcześniej leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej PAL (125 mg/d doustnie, schemat 3/1 tydzień) oraz LET (2,5 mg/d doustnie, w sposób ciągły) lub PBO+LET. Pierwszorzędnym punktem końcowym był oceniany przez badacza PFS, a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był OS.

Zgodnie z projektem badania, 390 zdarzeń OS musi mieć 80% mocy do wykrycia współczynnika ryzyka $<0,74$ na poziomie istotności 0,025 (1-stronny) przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank. Planowaną końcową analizę OS przeprowadzono, gdy zaobserwowano liczbę zdarzeń wymaganych do analizy.

Wyniki

W momencie odcięcia danych (15 listopada 2021), przy medianie obserwacji 90 miesięcy, 43 pacjentów (10%) pozostało na PAL+LET i 5 (2%) na PBO+LET. Przy 405 zgonach mediana OS (95% CI) wyniosła

- 53,9 miesiąca (49,8; 60,8) w ramieniu PAL+LET
- 51,2 miesiąca (43,7–58,9) w ramieniu PBO+LET

współczynnik ryzyka 0,956 [95% CI 0,777; 1,177]; jednostronnie stratyfikowane P=0,3378

W tej analizie OS część pacjentów nie była dostępna do obserwacji (wycofała zgodę lub została utracona z obserwacji) i została oceniona: 21% w ramieniu PBO+LET w porównaniu do 13% w ramieniu PAL+LET.

Analiza wrażliwości post hoc z wyłączeniem tych pacjentów wykazała medianę OS (95% CI) wynoszącą

- 51,6 miesiąca (46,9; 57,1) PAL+LET
- 44,6 miesiąca (37,0; 52,3) PBO+LET

współczynnik ryzyka 0,869 [95% CI 0,706; 1,069]

Spośród pacjentów, którzy przerwali leczenie w ramach badania, 81% w ramieniu PAL+LET i 88% w ramieniu PBO+LET otrzymało po badaniu terapię systemową; Odpowiednio 12% i 27% pacjentów, którzy przerwali leczenie, otrzymywało inhibitor CDK4/6.

U pacjentów z odstępem wolnym od choroby (DFI) >12 miesięcy mediana OS (95% CI) wyniosła

- 66,3 miesiąca (52,1; 79,7) w ramieniu PAL+LET (n=179)
- 47,4 miesiąca (37,7; 57,0) w grupie PBO+LET (n=93);

współczynnik ryzyka 0,728 [95% CI, 0,528; 1,005].

Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

3.3.2.3. Stearns 2018

Metodyka

Głównym celem było zapewnienie pacjentom dostępu do palbocyklibu, zanim produkt był dostępny na rynku w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Było to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne. Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani, mieli kontynuować leczenie palbocyklibem i letrozolem do progresji choroby, pogorszenia objawów, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu, wycofania zgody lub czasu wprowadzenia palbocyklibu na rynek, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Jeśli lokalne władze ds. zdrowia zatwierdziły palbocyklib, pacjenci włączeni do badania mieli zostać przeniesieni do komercyjnej dystrybucji leków tak szybko, jak to możliwe. Kiedy pacjenci zostali przeniesieni do komercyjnej dostawy palbocyklibu, ich udział w badaniu i zbieranie danych został przerwany. Podpisana i opatrzona datą świadoma zgoda była wymagana przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur przesiewowych. Badanie zostało zatwierdzone przez komisję ds. etyki badań w każdym uczestniczącym ośrodku.

Kryteria włączenia obejmowały:

- kobiety po menopauzie w wieku 18 lat lub starsze z potwierdzoną diagnozą zaawansowanego HR-dodatniego, HER2-ujemnego (zgodnie z lokalnymi kryteriami laboratoryjnymi) gruczolakoraka piersi (choroba nawracająca lokoregionalnie lub choroba z przerzutami).
- Według oceny badacza pacjenci muszą być kandydatami do stosowania letrozolu jako terapii pierwszej linii lub późniejszej w zaawansowanym stadium choroby (leczenie hormonalne pierwszego rzutu tylko w kohorcie kanadyjskiej).
- Pacjenci w kohorcie amerykańskiej mogli otrzymać wiele wcześniejszych linii leczenia zaawansowanej choroby, w tym chemioterapię.
- Pacjenci musieli mieć stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group od 0 do 2, a także prawidłową czynność szpiku kostnego i narządów, w tym: bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 * 10^9/\text{l}$), płytki krwi $100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 * 10^9/\text{l}$), hemoglobina 9 g/dl (90 g/l), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i/lub aminotransferaza alaninowa (ALT) 3-krotność górnej granicy normy (GGN) (5,0 GGN, jeśli obecne przerzuty do wątroby), fosfataza alkaliczna 2,5 GGN (5,0 GGN w przypadku obecności przerzutów do kości lub wątroby), bilirubina całkowita w surowicy 1,5 GGN (3,0 GGN w przypadku choroby Gilberta) i kreatynina w surowicy 1,5 GGN lub szacowany klirens kreatyniny 60 ml/min.
- Upřednio leczone i klinicznie stabilne przerzuty do mózgu były dozwolone.

Kryteria wykluczenia obejmowały:

- pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni palbocyklibem lub jakimkolwiek innym inhibitorem CDK4/6.
- Pacjenci z którąkolwiek z poniższych cech również nie kwalifikowali się do badania:
 - znana nadwrażliwość na letrozol lub którąkolwiek z jego substancji pomocniczych lub na którąkolwiek substancję pomocniczą palbocyklibu,
 - jednoczesne stosowanie pokarmów lub leków, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP) 3A4 oraz stosowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT.
 - odstępn QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) > 480 ms;
 - pacjenci z zespołem QT, zespołem Brugadów w wywiadzie, wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub torsade de pointes nie zostali dopuszczeni.
- Inne wykluczenia obejmowały
 - wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe,
 - inny ostry lub przewlekły stan medyczny lub psychiatryczny lub rozpoznanie drugiego inwazyjnego nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, przebytej śródnowotworowej neoplazji lub choroba in situ).
 - Udział w innych badaniach obejmujących leki eksperymentalne w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem bieżącego badania i/lub w trakcie udziału w badaniu był niedozwolony.

Charakterystyka pacjentów

Badanie przeprowadzono w 18 lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych i 8 w Kanadzie. Do badania włączono łącznie 337 pacjentów (populacja ITT). Spośród 337 pacjentów 334 (99,1%) było leczonych i włączonych do populacji leczonej w celu przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa.

Cechy demograficzne były zasadniczo podobne w kohortach amerykańskich i kanadyjskich, z wyjątkiem wyższego odsetka pacjentów rasy czarnej w kohorcie amerykańskiej i wyższego odsetka pacjentów azjatyckich w kohorcie kanadyjskiej. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres 29-89 lat), 59% było w wieku < 65 lat, a 86,2% uczestników było rasy białej. Wyjściowa charakterystyka choroby była zasadniczo podobna w obu kohortach. Jednak znacznie wyższy odsetek pacjentów w kohorcie amerykańskiej miał przerzuty do mózgu, przerzuty do wątroby i 3 miejsca przerzutów niż kohorta kanadyjska, co wskazuje na populację z cięższą chorobą.

Wyjściowo 78,1% i 35,9% pacjentów miało przerzuty odpowiednio do kości i wątroby. Łącznie 26% i 22,5% pacjentów miało odpowiednio 2 i 3 miejsca przerzutów.

Większość pacjentów (66,2%) otrzymywała zarówno wcześniej terapię hormonalną, jak i chemioterapię, 24,3% pacjentów otrzymywało wcześniej tylko terapię hormonalną, a 3,9% pacjentów otrzymywało tylko wcześniejszą chemioterapię. W kohorcie amerykańskiej najczęściej zgłaszanym (25% pacjentów) wcześniejszym leczeniem celowanym był ewerolimus + eksemestan (36,1%), w porównaniu z 0 w kohorcie kanadyjskiej. Terapie systemowe rejestrowano bez określenia warunków leczenia (np. terapia neoadjuwantowa, adiuwantowa lub przerzutowa).

Wyniki

- mediana czasu leczenia palbocyklibem wyniosła 77 dni (zakres 2-245 dni).
- Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 55 dni (zakres 2-216 dni) w kohorcie amerykańskiej i 120 dni (zakres 4-245 dni) w kohorcie kanadyjskiej.
- W kohorcie amerykańskiej mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem i letrozolem była krótsza niż w kohorcie kanadyjskiej, co odzwierciedla dłuższy czas trwania programu w Kanadzie, zanim palbocyklib stał się dostępny na rynku i program zakończył się. Ponadto uczestnicy kanadyjskiego programu EAP musieli otrzymywać badany lek przez co najmniej 4 miesiące przed przejściem na dostawę komercyjną. Pacjenci, którzy pod koniec programu uzyskiwali korzyści kliniczne z leczenia w ramach badania, zostali przeniesieni do komercyjnej dostawy palbocyklibu, po czym nie zebrano dalszych danych.

- Ogólnie mediana względnej intensywności dawki wyniosła 93,8% (zakres 44,5-123%) dla palbocyklibu i 100% dla letrozolu (zakres 73,3-100%).
- Przynajmniej jedno zmniejszenie dawki palbocyklibu zgłoszono u 84 pacjentów (25,1%). Ostateczna podana dawka wynosiła 100 mg dla 68 pacjentów (20,4%) i 75 mg dla dodatkowych 16 pacjentów (4,8%).
- Ogólnie 10,8% pacjentów otrzymywało jednocześnie leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (13,9% w USA i 3,1% w kanadyjskich kohortach).
- Ogółem 218 pacjentów (65%) doświadczyło AE stopnia 3/4 (wszystkie przyczyny).
- Poważne AE zgłoszono u 41 pacjentów (12,3%).
- Nie zaobserwowano nieoczekiwanych wyników AE w oparciu o znany profil AE palbocyklibu i letrozolu.
- Najczęstsze AE (> 20%) dowolnego stopnia obejmowały
 - neutropenię (66,5%), zmęczenie (38%), infekcje (25,4%) i nudności (22,5%).
- AE stopnia 3/4 obejmowały
 - neutropenię (54,5%), leukopenię (8,1%), zmęczenie (4,2%), niedokrwistość (3,9%), małopłytkowość (3,6%), zakażenia (3,3%) i gorączkę neutropeniczną (2,1%).
- Większość pacjentów (64,1%) na stałe przerwała badane leczenie i przeszła na komercyjną dostawę, gdy palbocyklib stał się dostępny na rynku, a program zakończył się.
- Działania niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny związane z trwałym odstawieniem jednego lub obu badanych leków (tj. palbocyklibu i letrozolu) zgłoszono ogółem u 34 pacjentów (10,2%).
- Działania niepożądane związane z leczeniem związane z trwałym odstawieniem jednego lub obu badanych leków zgłoszono łącznie u 12 pacjentów (3,6%).
- Trwałe przerwanie jednego lub obu badanych leków było najczęściej związane z progresją choroby (22,2%) i zdarzeniami niepożądanymi (8,1%).
- Trwałe odstawienie jednego lub obu badanych leków było ogólnie rzadkie, ale było związane ze zwiększeniem aktywności AlAT, zwiększeniem aktywności AspAT i trombocytopenią u 2 pacjentów (0,6%) związanych z leczeniem.
- Ogółem 13 pacjentów (3,9%) zmarło podczas otrzymywania EAP, co obejmowało pacjentów do 28 dni po leczeniu. Spośród nich zgłoszono tylko jeden zgon związany z palbocyklibem i był on związany ze współistniejącą sepsą.

Wnioski autorów

Podsumowując, badanie spełniło swój główny cel, jakim było zapewnienie dostępu do palbocyklibu pacjentkom po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, które uznano za odpowiednie do leczenia letrozolem. Nie było nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa w populacji EAP, w tym u niektórych pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu wstępnemu. Skojarzenie palbocyklibu i letrozolu było ogólnie dobrze tolerowane i możliwe do opanowania poprzez określone w protokole czasowe przerwanie leczenia (w tym przerwanie dawkowania i (lub) opóźnienie cyklu), zmniejszenie dawki i (lub) standardowe leczenie.

Zastrzeżenia analityków Agencji

Głównym ograniczeniem wnioskowania na podstawie badania będącego wczesnym dostępem dla pacjentów, zapewnionym przez producenta leków jest brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej z innym inhibitorem aromatazy. Wyniki raportują dane dotyczące zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa dla skojarzenia palbocyklibu z letrozolem, brak nowych obserwacji cennych dla oceny analizowanego problemu.

3.3.3. **Badania RWD**

| Badanie | Metodyka i populacja | Wyniki |
|----------------------------|--|---|
| <p>Pizzuti 2018</p> | <p>Pacjenci nie zakwalifikowani do RCT byli retrospektywnie i sekwencyjnie identyfikowani i rekrutowani w kilku włoskich ośrodkach onkologicznych.</p> <p>Pa bocyklub w skojarzeniu z ET (rozumiane jako inh bitory aromatazy lub fulwestrant) podawano doustnie w dawce 125 mg/dobę w cyklach 4-tygodniowych (3 tygodnie leczenia, a następnie 1 tydzień przerwy). Odnotowano zmniejszenie/opóźnienie/odstawienie dawki pa bocyklubu z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub odmowy pacjenta.</p> <p>Skuteczność leczenia oceniano za pomocą kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (wersja 1.1).</p> <p>Zdarzenia niepożądane rejestrowano i oceniano zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 4.0).</p> <p>423 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-, HR+ rakiem piersi zostało włączonych do analizy w ramach 35 włoskich ośrodków onkologicznych.</p> <p>Mediana wieku wynosiła 60 lat, przy czym 10,4% pacjentów miało 75 lat i więcej. Większość naszych pacjentek (337, 79,7%) była po menopauzie, podczas gdy 86 (20,3%) było przed menopauzą i otrzymywało analog LHRH w połączeniu z ET i pa bocyklubem.</p> <p>Mediana ECOG PS wyniosła 0, 301 pacjentów z guzami ER+, 279 pacjentów z guzami z obecnością receptora progesteronu (PR+), a 274 pacjentów z ekspresją zarówno ER, jak i PR, ocenianych w próbkach z guzów pierwotnych.</p> <p>U 182 pacjentów wykonano biopsję zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia statusu guza HER2-/HR+. Większość pacjentów miała przerzuty trzewne (56,7%); 24,4% miało wiele lokalizacji przerzutowych. 102 pacjentów (24,1%) miało przerzuty w momencie rozpoznania.</p> | <p>Ogółem leczono 158 pacjentów w pierwszej linii i 265 w drugiej/późniejszej linii.</p> <p>Odnotowano 19 pełnych odpowiedzi i 112 częściowych odpowiedzi.</p> <p>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 31% (95% przedział ufności [CI], 26,6; 35,4), korzyść kliniczna (CB) wyniosła 52,7% (95% CI, 48–57,5).</p> <p>Negatywny wpływ na ORR miała wcześniejsza ekspozycja na ewerolimus/eksemestan ($p = 0,002$), korzystny wpływ wczesna linia leczenia ($p < 0,0001$).</p> <p>Po 6 miesiącach obserwacji:</p> <p>mediana przeżycia wolnego od progresji 12 miesięcy (95% CI, 8-16),</p> <p>mediana przeżycia całkowitego 24 miesiące (95% CI, 17-30).</p> <p>Bardziej korzystne wyniki były związane z pa bocyklubem we wczesnych liniach, bez przerzutów trzewnych i bez wcześniejszego ewerolimusu/eksemestanu.</p> <p>Główną zgłaszaną toksycznością była neutropenia.</p> |
| <p>Brufsky 2021</p> | <p>Do analizy włączono kobiety w wieku ≥ 18 lat z udokumentowanym HR+/HER2–MBC.</p> <p>Pacjenci mieli datę wypisania pierwszej recepty (data indeksowania) na pa bocyklub z letrozolem lub sam letrozol jako terapię pierwszego rzutu w MBC między 3 lutego 2015 r. a 30 września 2018 r., potencjalny okres obserwacji przez ≥ 3 miesiące od daty indeksowania do daty zakończenia badania 31 grudnia 2018 r.</p> <p>Wykluczono pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami CDK4/6, inhibitorem aromatazy, fulwestrantem, raloksyfenem, tamoksyfenem lub toremifenem z powodu choroby zaawansowanej (przerzutów); miał pierwszą ustrukturyzowaną aktywność > 90 dni po dacie diagnostycznej MBC; lub otrzymali leczenie inh bitorem CDK4/6 w ramach badania klinicznego.</p> <p>W okresie od 3 lutego 2015 r. do 30 września 2018 r. 1 383 kobiet z HR+/HER2–MBC rozpoczęło leczenie pa bocyklubem w skojarzeniu z letrozolem ($n = 754$) lub samym letrozolem ($n = 629$) jako leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Wśród tych pacjentów 662 pacjentów otrzymywało pa bocyklub z letrozolem, a 306 pacjentów otrzymywało sam letrozol i miało jedną lub więcej ocen odpowiedzi guza podczas leczenia pierwszego rzutu.</p> <p>Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,6 miesiąca w grupie pa bocyklubu z letrozolem i 22,3 miesiąca w grupie letrozolu.</p> | <p>W kohorcie nieskorygowanej odsetek rwBTR (CR+PR) w leczeniu pierwszego rzutu wyniósł 59,8% w grupie pa bocyklub plus letrozol i 39,2% w grupie samego letrozolu (OR 2,31 (95% CI 1,75; 3,04), $p < 0,0001$).</p> <p>Po propensity score matching – PSM odsetek rwBTR wyniósł 58,6% dla pa bocyklubu z letrozolem w porównaniu z 39,1% dla samego letrozolu (OR 2,21 (95% CI 1,50; 3,25), $p < 0,0001$).</p> <p>Podobnie analiza dla ustabilizowanych wag odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia wykazała odsetek rwBTR wynoszący 59,3% w grupie pa bocyklubu z letrozolem i 41,5% w grupie samego letrozolu (OR 2,05 (95% CI 1,64; 2,57), $p < 0,0001$).</p> <p>Analiza częstości występowania rwBTR według podgrup, w tym według choroby trzewnej, ogólnie wykazała stałą korzyść ze stosowania pa bocyklubu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z samym letrozolem; nie wykazano interakcji w żadnej z analizowanych podgrup.</p> <p>Wśród pacjentów leczenie pa bocyklubem w skojarzeniu z letrozolem wiązało się ze znacznie dłuższą ($p < 0,001$) medianą rwPFS w porównaniu z samym letrozolem w analizie nieskorygowanej, po PSM i po ustabilizowanym odwrotnym prawdopodobieństwie leczenia.</p> <p>W kohorcie nieskorygowanej mediana rwPFS wyniosła 20,0 (95% CI 17,3; 23,3) miesięcy z pa bocyklubem</p> |

| Badanie | Metodyka i populacja | Wyniki |
|-------------|--|--|
| | <p>Wśród pacjentów populacji dopasowanej do PS mediana czasu obserwacji wyniosła 20,2 miesiąca dla pa bocyklibu z letrozolem i 23,4 miesiąca dla samego letrozolu.</p> <p>W kohorcie pacjentów z ustabilizowanym parametrem odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia, mediana czasu obserwacji wyniosła 20,5 miesiąca w grupie palbocyklibu z letrozolem i 20,4 miesiąca w grupie samego letrozolu.</p> | <p>i letrozolem i 15,1 (95% CI 12,1; 18,5) miesięcy letrozol (HR 0,70 (95% CI 0,58; 0,84), p = 0,0002).</p> <p>Po PSM mediana rwPFS wyniosła 27,4 (95% CI 20,5; 31,3) miesiąca w grupie palbocyklibu z letrozolem i 15,4 (95% CI 12,1; 18,5) miesiąca w grupie samego letrozolu (HR 0,60 (95% CI 0,46; 0,79) , P = 0,0002).</p> <p>W analizie dla ustabilizowanych wag odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia mediana rwPFS wyniosła 20,2 (95% CI 17,7; 24,4) miesięcy w grupie palbocyklib plus letrozol i 16,9 (95% CI 12,5; 21,0) miesięcy letrozol (HR 0,71 (95% CI 0,60; 0,83), p < 0,0001).</p> <p>Mediana OS wyniosła 43,4 (95% CI 33,5; [NE]) miesięcy dla samego letrozolu i nie została osiągnięta dla palbocyklibu z letrozolem w analizie nieskorygowanej (HR 0,61 (95% CI 0,48; 0,79), p = 0,0001).</p> <p>Po PSM mediana OS nie została osiągnięta ani w grupie palbocyklib plus letrozol, ani w samym letrozolu (współczynnik ryzyka 0,58 (95% CI 0,39; 0,85), p = 0,0052).</p> <p>W analizie dla ustabilizowanych wag odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia, mediana OS nie została osiągnięta dla palbocyklibu z letrozolem i wyniosła 43,5 (95% CI 33,5; NE) miesięcy dla samego letrozolu (HR 0,65 (95% CI 0,53; 0,81), p < 0,0001) .</p> |
| Waller 2019 | <p>Badanie obejmowało onkologów i ginekologów z gabinetów prywatnych i publicznych, którzy leczyli co najmniej dwie pacjentki z ABC lub MBC.</p> <p>Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku 18 lat lub starszym i mieli potwierdzone HR-dodatnie/HER2-ujemne ABC lub MBC leczone palbocykl bem zgodnie z dopuszczeniem do obrotu w Argentynie (tj. w skojarzeniu z letrozolem jako początkowe leczenie hormonalne u kobiet po menopauzie [zatwierdzone 14 grudnia 2015 r.] lub w skojarzeniu z fulwestranem u kobiet z progresją choroby po leczeniu endokrynologicznym [zatwierdzone 16 sierpnia 2016 r.]).</p> <p>Ponadto kwalifikujący się pacjenci musieli mieć dane z obserwacji przez co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia palbocyklbem z letrozolem lub przez ≥ 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia pa bocyklbem z fulwestranem.</p> <p>Nie było zezwolone włączenie pacjentów poddanych wcześniejszemu ani obecnemu uczestnictwu w badaniach klinicznych dotyczących ABC lub MBC.</p> <p>Od sierpnia do listopada 2017 r. 41 lekarzy (40 onkologów i jeden ginekolog) przekazało dane dla 162 pacjentów; 105 (65%) było leczonych palbocykl bem z letrozolem, a 57 (35%) pa bocyklbem z fulwestranem.</p> <p>Średni czas od pierwszego przepisania palbocyklibu wynosił 17 miesięcy (SD 5 miesięcy) dla pacjentów leczonych palbocyklbem z letrozolem i 11 miesięcy (SD 3 miesiące) dla pacjentów leczonych palbocyklbem z fulwestranem.</p> <p>Łącznie 99 pacjentek (61%) otrzymało leczenie wczesnego raka piersi, w tym chemioterapię adjuwantową (n = 68; 69%) i leczenie hormonalne (n = 76; 77%).</p> <p>Średni czas od rozpoznania raka piersi do leczenia palbocyklbem wyniósł 38 miesięcy (SD, 52 miesiące).</p> <p>W momencie ekstrakcji danych leczenie pa bocyklbem było kontynuowane u 138 pacjentów (85%), w tym 88 pacjentów (84%) w grupie palbocyklib plus letrozol i 50 pacjentów (88%) w grupie pa bocyklbem plus fulwestrant.</p> | <p>W momencie ekstrakcji danych leczenie pa bocyklbem było kontynuowane u 88 pacjentów (84%) w grupie palbocyklib plus letrozol.</p> <p>Średni czas od rozpoznania ABC lub MBC do rozpoczęcia leczenia palbocyklbem i letrozolem wynosił 5 miesięcy (SD, 12 miesięcy); 97 pacjentów (92%) rozpoczęło leczenie palbocyklbem w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania ABC lub MBC. Większość pacjentów otrzymujących pa bocyklbem w skojarzeniu z letrozolem (n = 100; 95%) jako wstępną terapię hormonalną, zgodnie ze wskazanymi wskazaniami.</p> <p>Najczęstsza początkowa dawka palbocyklibu wynosiła 125 mg/d (n = 89; 85%). Większość pacjentów (n = 20; 95%) wymagała tylko jednej modyfikacji dawki. Spośród 17 pacjentów (16%), którzy przerwali leczenie, ośmiu (47%) zrobiło to z powodu progresji choroby.</p> <p>W momencie zbierania danych, po średnim okresie obserwacji wynoszącym 10 miesięcy (SD, 4 miesiące), u 12 pacjentów otrzymujących palbocyklbem i letrozol (11%) wystąpiła progresja choroby.</p> <p>Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby po 12 miesiącach wyniósł 85%; po 18 miesiącach 85% pacjentów pozostało bez progresji.</p> <p>W momencie zbierania danych zmarło 6 pacjentów (6%);</p> <p>Wskaźniki przeżycia 12- i 18-miesięcznego wynosiły odpowiednio 93% i 89%.</p> <p>Obiektywne odpowiedzi, obliczone na podstawie ocen lekarzy zapisanych w kartach pacjentów, uzyskano u 68 pacjentów (65%).</p> <p>Średni czas do CR po rozpoczęciu leczenia palbocyklbem wyniósł 4 miesiące (SD 2 miesiące), a średni czas do PR 3 miesiące (SD 2 miesiące).</p> <p>CBR wyniósł 93%; żaden pacjent nie został oceniany do tej analizy.</p> |

| Badanie | Metodyka i populacja | Wyniki |
|----------|--|---|
| Sun 2021 | <p>Badanie obserwacyjne mające na celu zbadanie skuteczności skojarzonego leczenia pa bocyklibem i hormonoterapii w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem piersi, zaawansowaną lub przerzutową chorobą, HR+/HER2- leczonych w akademickim ośrodku trzeciego stopnia w okresie od 1.01.2015 r. do 1.03.2018 r.</p> <p>Pacjenci zostali zidentyfikowani z prospektywnie prowadzonego rejestru wszystkich pacjentów leczonych pa bocyklibem. Zebrano laboratoryjne wartości morfologii krwi i wykorzystano je do obliczenia ANC i NLR, zdefiniowanych jako stosunek ANC do ALC. Te wartości laboratoryjne były uzyskiwane na początku, co 2 tygodnie do 8 tygodnia, a następnie co 4 tygodnie do 24 tygodnia, łącznie dziewięć punktów danych w ciągu 24 tygodni. Prawidłowy zakres ANC wynosił 1500–8000 mm³, a prawidłowy zakres NLR 0,78–3,53.</p> <p>Do badania włączono wyłącznie pacjentki w wieku ≥18 lat, które otrzymywały skojarzone pa bocyklib i selektywną terapię hormonalną (letrozol, exemestan lub anastrozol) lub fulwestrant jako standardową terapię w przypadku raka piersi w IV stopniu zaawansowania i których wszystkie wyniki badań krwi były dostępne do oceny.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie w ramach badania klinicznego lub jako terapia drugiego lub dalszego rzutu, zostali wykluczeni.</p> <p>Dane demograficzne, kliniczno-patologiczne i wynkowie zostały zebrane z elektronicznej dokumentacji medycznej.</p> | <p>Mediana PFS całej kohorty wyniosła 24,19 miesiąca (95% CI 18,93; NR).</p> <p>Mediana PFS u pacjentów z przerzutami tylko do kości nie została osiągnięta (95% CI 18,21; NR).</p> <p>Mediana PFS dla pacjentów ze wszystkimi innymi przerzutami wyniosła 24,19 miesiąca (95% CI 16,33; 33,82).</p> <p>Test log-rank nie wykazał istotnej różnicy w PFS między pacjentami z przerzutami tylko do kości a pacjentami z innymi przerzutami (p = 0,215).</p> <p>Analiza jednoczynnikowa wykazała, że ANC był istotnie związany z PFS (HR = 0,85; 95% CI 0,76; 0,96, p = 0,009), co oznacza, że zmniejszenie ANC jest istotnie związane z niższym ryzykiem progresji choroby.</p> <p>Pozostało to istotne w analizie wieloczynnikowej po dostosowaniu do wieku, lokalizacji przerzutów i rodzaju leczenia hormonalnego (HR 0,84; 95% CI 0,71; 0,97, p = 0,008).</p> <p>NLR był również istotnie związany z PFS w analizie jednozmiennej (HR 1,11, 95% CI 1,01; 1,21, p = 0,027), co oznacza, że wzrost NLR jest istotnie związany z wyższym ryzykiem progresji choroby.</p> <p>Jednak nie było to istotne w analizie wielu zmiennych (HR 1,07, 95% CI 0,97; 1,18, p = 0,203).</p> <p>Wyjściowy NLR i rodzaj przerzutów nie były istotnie związane z ryzykiem PFS.</p> |

3.3.4. Przeglądy systematyczne z metaanalizami

3.3.4.1. Shimoi 2020

Metodologia

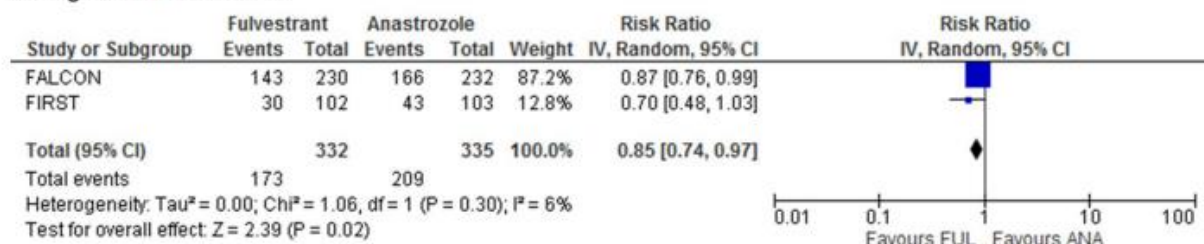
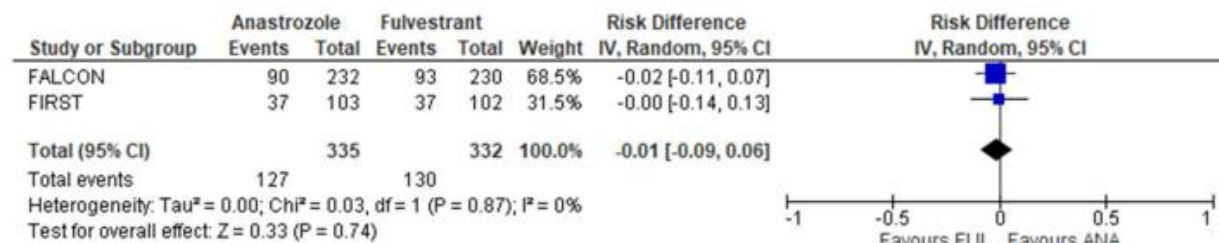
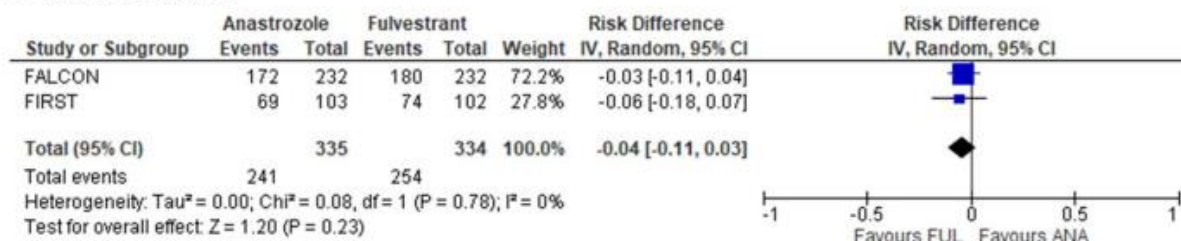
W publikacji Shimoi 2020 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego badań RCT, opublikowanych przed listopadem 2016 roku. Celem przeglądu była metaanaliza wyników skuteczności I rzutu terapii hormonozależnego zaawansowanego raka piersi u pacjentów w okresie pomenopauzalnym. Ocenie poddano wyniki w zakresie czasu do progresji choroby (PFS), odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR), wskaźnika kontroli choroby (CBR) i bezpieczeństwa.

Wyniki

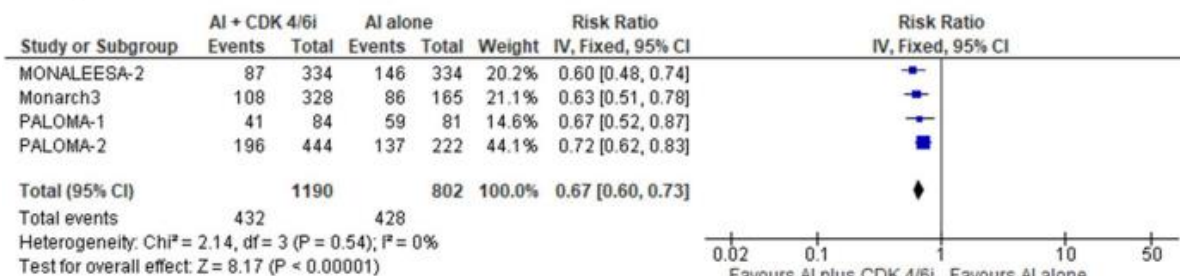
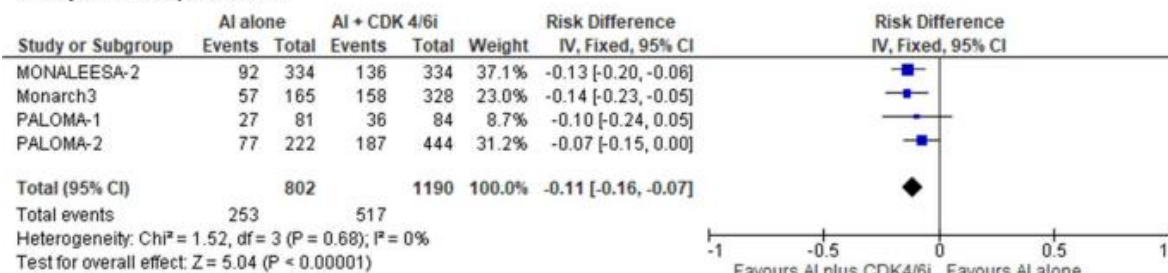
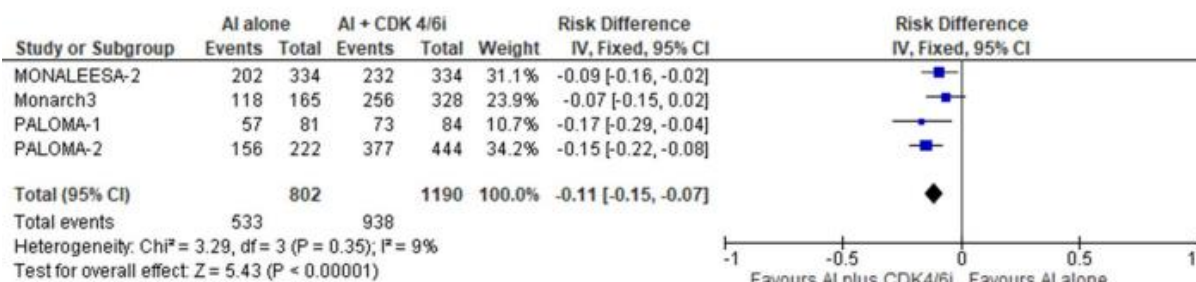
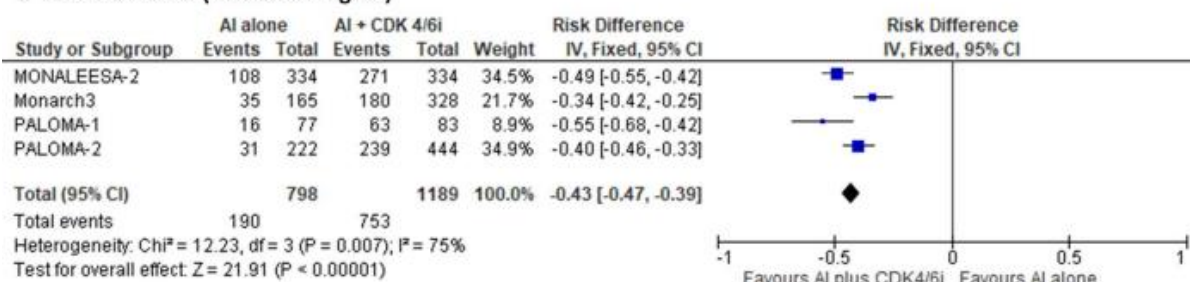
Włączono 4 badania RCT oceniające skuteczność inhibitorów aromatazy (AI) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w porównaniu z monoterapią AI (PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2, Monarch 3) oraz 2 badania RCT porównujące anastrozol z fulwestrantem w dawce 500 mg (FIRST, FALCON).

Zgodnie z wynikami metaanalizy w grupie terapii skojarzonej AI+CDK4/6 uzyskano znacząco lepsze wyniki PFS (RR 0,67, 95% CI 0,60; 0,73), ORR (RD 0,11, 95% CI 0,07; 0,16) oraz CBR (RD 0,11, 95% CI 0,07; 0,15), w porównaniu z AI w monoterapii. Pacjenci, którzy otrzymali terapię skojarzoną, mieli wyższy wskaźnik zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 niż pacjenci, którzy otrzymali AI w monoterapii (RD 43%, 95% CI 0,39; 0,47).

Stosowanie fulwestrantu, w dawce 500 mg w monoterapii znacząco poprawiło współczynnik PFS (RR 0,85, 95% CI 0,72; 0,98), natomiast wyniki dla ORR i CBR były zbliżone w obu analizowanych grupach.

a Progression-Free Survival**b Objective Response Rate****c Clinical Benefit Rate**

Rysunek 9. Wyniki metaanalizy badań porównujących porównujące anastrozol z fulwestranem w dawce 500 mg (FIRST, FALCON)

a Progression-Free Survival**b Objective Response Rate****c Clinical Benefit Rate****d Adverse Events (Grade 3 or higher)**

Rysunek 10. Wyniki metaanalizy badań porównujących inhibitory aromatazy (AI) + CDK4/6 z monoterapią AI (PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2, Monarch 3)

W leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym pacjentów w okresie pomenopauzalnym, kombinacja inhibitorów aromatazy + CDK4/6 wykazała znaczną poprawę PFS, ORR i CBR, z jednoczesnym znacznym zwiększeniem odsetka AEs w porównaniu z AI w monoterapii. Stosowanie fulwestrantu 500 mg w monoterapii znacznie wydłużyło PFS w porównaniu z AI w monoterapii.

3.3.4.2. Gao 2019

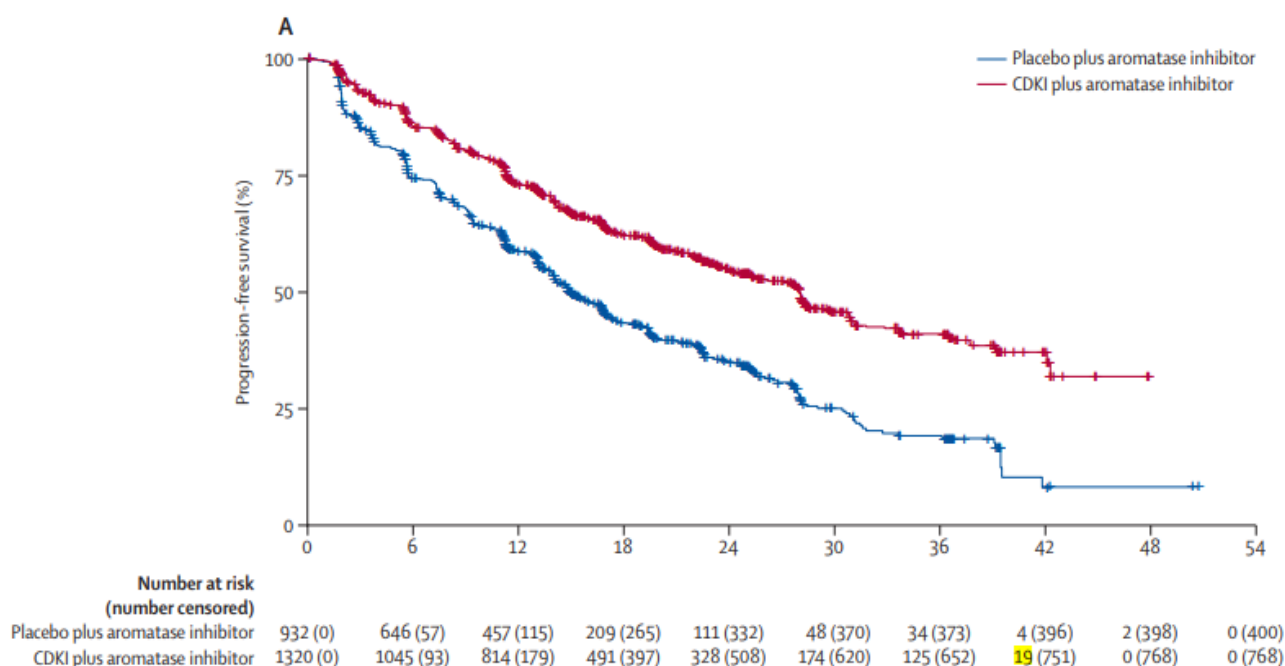
Metodologia

Celem przeglądu FDA (Gao 2019) była zbiorcza analiza wyników (ang. pooled analysis) oceniająca korzyści z dodania inhibitorów CDK4/6 do hormonoterapii u pacjentów z zaawansowanym hormonozależnym i HER2-ujemnym rakiem piersi. Analiza obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów do odnalezionych badaniach, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę CDK4/6 lub placebo z inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) lub fulwestrantem.

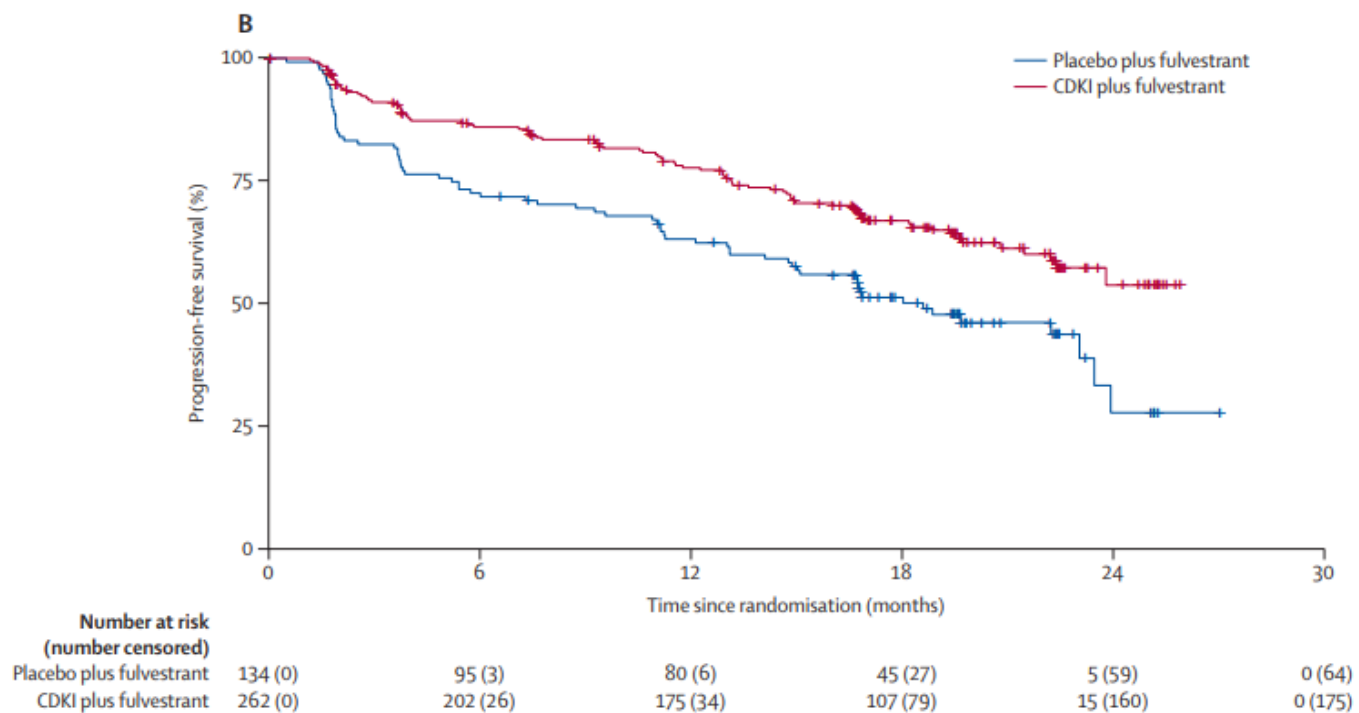
Wyniki

Do zbiorczej analizy włączono 7 badań, przeprowadzonych między 22 lutego 2013 r. a 3 listopada 2017 r., (PALOMA-2, PALOMA-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, Monarch 2, Monarch 3). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 19,7 miesiący (IQR 15,9; 25,9). Analizą objęto łącznie 4200 pacjentów, z których 1320 otrzymało inhibitor aromatazy + CDKI, 932 otrzymało placebo + aromatazę, 1296 otrzymało fulwestrant + CDKI, a 652 fulwestrant + placebo.

Zgodnie z wynikami zbiorczej analizy różnica w medianach przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,8 miesiąca na korzyść CDKI + hormonoterapia (zakres 6,8; 13,3 miesiący; HR 0,59, 95% CI 0,54; 0,64), w porównaniu do placebo + hormonoterapia. U pacjentów leczonych inhibitorem aromatazy pierwszego rzutu (n=2252), mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie CDKI + inhibitora aromatazy wyniosła 28,0 miesiący (95% CI 25,3; 29,1) w porównaniu z 14,9 miesiącami (95% CI 14,0; 16,7) w grupie placebo + inhibitor aromatazy (HR 0,55, 95% CI 0,49; 0,62). U pacjentów leczonych fulwestrantem pierwszego rzutu (n=396), mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 18,6 miesiąca (95% CI 14,8; 23,5) w grupie placebo + fulwestrantu, natomiast w grupie CDKI + fulwestrant nie uzyskano mediany PFS (HR 0,58, 95% CI 0,42; 0,80).



Rysunek 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla zbiorczej analizy (ang. pooled analysis) w zakresie PFS dla porównania placebo + inhibitor aromatazy i CDKI + inhibitor aromatazy



Rysunek 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla zbiorczej analizy (ang. pooled analysis) w zakresie PFS dla porównania placebo + fulwestrant i CDKI + fulwestrant

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2021**
Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(21\)04498-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(21)04498-7)
- NCCN 2022**
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Breast Cancer, Version 4.2022 — June 21, 2022
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- PTOK 2020**
Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020;16(5):207-260. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/70991

Pozostałe publikacje

- Bell 2016**
Bell T., Crown JP, Lang I, et al., Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment, *Curr Med Res Opin*. 2016 May;32(5):959-65
- Borstnar 2022**
Borstnar S, Palacova M, Łacko A, Timcheva C, Gal-Yam EN, Papazisis K, Beniak J, Kudela P, Rubovszky G. Ribociclib plus letrozole in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer with no prior endocrine therapy: subgroup safety analysis from the phase 3b CompLEEment-1 trial. *Radiol Oncol*. 2022 May 17;56(2):238-247. doi: 10.2478/raon-2022-0020. PMID: 35575587; PMCID: PMC9122294.
<https://sciendo.com/article/10.2478/raon-2022-0020>
- Brufsky 2021**
Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM. Real-World Tumor Response of Palbociclib Plus Letrozole Versus Letrozole for Metastatic Breast Cancer in US Clinical Practice. *Target Oncol*. 2021 Sep;16(5):601-611. doi: 10.1007/s11523-021-00826-1. Epub 2021 Aug 2. Erratum in: *Target Oncol*. 2021 Nov;16(6):865. PMID: 34338965; PMCID: PMC8484164.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11523-021-00826-1>
- Cottu 2022**
Cottu P, Ring A, Abdel-Razeq H, Marchetti P, Cardoso F, Salvador Bofill J, Martin M, Menon-Singh L, Wu J, De Laurentiis M. Ribociclib plus letrozole in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. *Breast*. 2022 Apr;62:75-83. doi: 10.1016/j.breast.2022.01.016. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35131646; PMCID: PMC9073296.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960-9776\(22\)00023-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960-9776(22)00023-6)
- De Laurentiis 2021**
De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, Warner E, Bofill JS, Jacot W, Dent S, Martin M, Ring A, Cottu P, Lu J, Ciruelos E, Azim HA, Chatterjee S, Zhou K, Wu J, Menon-Singh L, Zamagni C. Full population results from the core phase of CompLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Oct;189(3):689-699. doi: 10.1007/s10549-021-06334-0. Epub 2021 Aug 19. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Oct 8;: PMID: 34414532; PMCID: PMC8505291.
<https://doi.org/10.1007/s10549-021-06334-0>
- Deng 2018**
Deng Y., et al., CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HRp/HER2Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Clinical Breast Cancer*, Vol. 18, No. 5, e943-53
- Diéras 2019**
Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, & Rugo HS. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *The Oncologist* 2019, 24, 1–12

- Durairaj 2018** Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, & Zheng J. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer drugs* 2018, 29(3), 271-280
- El Rassy 2018** El Rassy E., et al., Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?, *Future Oncol.*, ahead of print
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, & Shparyk Y. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2015, 16(1), 25-35
- Finn 2016b** Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, & Kim ST. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Research* 2016, 18(1), 67
- Finn 2019** Finn RS, Liu Y, Zhu Z, Martín M, Rugo HS, Diéras V, & Gauthier E. Biomarker Analyses of Response to Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women With Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2019, clincanres. 0751.2019
- Finn 2022** Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C., Harbeck N., Im S.-A., Gelmon K.A., et al (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of Clinical Oncology*, 40(17 Supplement), no pagination.
https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- Gao 2019** Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Sridhara R, Goldberg KB, Theoret MR, Kluetz PG, Blumenthal GM, Pazdur R, Beaver JA, Prowell TM. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):250-260. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30804-6. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31859246.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(19\)30804-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(19)30804-6)
- Goetz 2015** Goetz M. P., Toi M., et al. MONARCH 3: A Randomized Phase III Study of Anastrozole or Letrozole Plus Abemaciclib, a Cdk4/6 Inhibitor, or Placebo in First-Line Treatment of Women with HR+, Her2- Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast cancer (Mbc). *Journal of clinical oncology.* 2015; 33(15 SUPPL.1)
- Goetz 2017** Goetz M. P., Toi M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638-3646
- Goetz 2018** http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/CT040 (dostęp: 7.11.2019)
- Goetz 2019** Goetz M.P., et al., MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 35(32), 10
- Hortobagyi 2016** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016, 375(18), 1738-1748.
- Hortobagyi 2018a** Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research* 2018, 20(1), 123.
- Hortobagyi 2018b** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2018, 29(7), 1541-1547.
- Hortobagyi 2022** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, Campone M, Petrakova K, Winer EP, Janni W, Conte P, Cameron DA, André F, Arteaga CL, Zarate JP, Chakravarty A, Taran T, Le Gac F, Serra P, O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263519.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114663>

- Im 2019** Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, & Iyer S. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *Journal of Global Oncology* 2019, 5, 1-19
- Janni 2018** Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, Ryvo L, Lopez R, Tsai M, Esteva FJ, Auñón PZ, Kral Z, Ward P, Richards P, Pluard TJ, Sutradhar S, Miller M, Campone M. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jun;169(3):469-479. doi: 10.1007/s10549-017-4658-x. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29404806.
<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4658-x>
- Johnston 2019** Johnston S., et al., MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, *npj Breast Cancer* volume 5, Article number: 5 (2019)
- Lee 2018** Lee K.W.C., et al., The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis, *Breast Cancer Research and Treatment* February 2019, Volume 174, Issue 1, pp 271–278
- Leo 2018** Leo, A.D., et al., MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer, 33. *Deutscher Krebskongress Perspektiven verändern Krebs – Krebs verändert Perspektiven Diagnose – Therapie – (Über-)Leben* Berlin, 21. – 24. Februar 2018
- Messina 2018** Messina C., et al., CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Breast Cancer Research and Treatment* November 2018, Volume 172, Issue 1, pp 9–21
- Mukai 2019** Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, & Iwata H. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *International journal of clinical oncology* 2019, 24(3), 274-287
- O’Shaughnessy 2018** O’Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, & Lindquist D. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2– advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment* 2018, 168(1), 127-134.
- Pizzuti 2018** Pizzuti L, Giordano A, Michelotti A, Mazzotta M, Natoli C, Gamucci T, De Angelis C, Landucci E, Diodati L, Iezzi L, Mentuccia L, Fabbri A, Barba M, Sanguineti G, Marchetti P, Tomao S, Mariani L, Paris I, Lorusso V, Vallarelli S, Cassano A, Aroldi F, Orlandi A, Moschetti L, Sergi D, Sarobba MG, Tonini G, Santini D, Sini V, Veltri E, Vaccaro A, Ferrari L, De Tursi M, Tinari N, Grassadonia A, Greco F, Botticelli A, La Verde N, Zamagni C, Rubino D, Cortesi E, Magri V, Pomati G, Scagnoli S, Capomolla E, Kayal R, Scinto AF, Corsi D, Cazzaniga M, Laudadio L, Forciniti S, Mancini M, Carbognin L, Seminara P, Barni S, Samaritani R, Roselli M, Portarena I, Russo A, Ficorella C, Cannita K, Carpano S, Pistelli M, Berardi R, De Maria R, Sperduti I, Ciliberto G, Vici P. Palbociclib plus endocrine therapy in HER2 negative, hormonal receptor-positive, advanced breast cancer: A real-world experience. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):7708-7717. doi: 10.1002/jcp.27832. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30536609.
<https://doi.org/10.1002/jcp.27832>
- Ramos-Esquivel 2018** Ramos-Esquivel A., et al., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials, *Breast Cancer*, July 2018, Volume 25, Issue 4, pp 479–488
- Rugo 2018** Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon D., Martin M, & Bhattacharyya H. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA- 2 trial. *Annals of Oncology* 2018, 29(4), 888-894
- Rugo 2019** Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(3):719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632023; PMCID: PMC6438948.
<https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>
- Shimoi 2020** Shimoi T, Sagara Y, Hara F, Toyama T, Iwata H. First-line endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2020 May;27(3):340-346. doi: 10.1007/s12282-020-01054-7. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32043218; PMCID: PMC7196086.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12282-020-01054-7>

- Sonke 2018** Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, & Favret AM Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment* 2018, 167(3), 659-669
- Stearns 2018** Stearns V, Brufsky AM, Verma S, Cotter MJ, Lu DR, Dequen F, Joy AA. Expanded-Access Study of Palbociclib in Combination With Letrozole for Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1239-e1245. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.007. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30172722.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526-8209\(18\)30306-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526-8209(18)30306-9)
- Sun 2021** Sun J, Zhong X, Ma J, Sun W, Han HS, Soliman HH, Loftus LS, Costa RLB, Armaghani AJ, Soyano-Muller AE, Czerniecki BJ, Lee MC, Kiluk JV, Khakpour N, Hoover SJ, Laronga C, Khong HT. Real-world benefit of combination palbociclib and endocrine therapy for metastatic breast cancer and correlation with neutropenia. *Cancer Med*. 2021 Nov;10(21):7665-7672. doi: 10.1002/cam4.4295. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34590788; PMCID: PMC8559460.
<https://doi.org/10.1002/cam4.4295>
- Verma 2018** Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, A ba E, Chandiwana D, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2- negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast cancer research and treatment* 2018, 170(3), 535–545
- Waller 2019** Waller J, Mitra D, Mycock K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Zhan L, Iyer S. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study. *J Glob Oncol*. 2019 May;5:JGO1800239. doi: 10.1200/JGO.18.00239. PMID: 31050919; PMCID: PMC6550052.
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.18.00239>
- Wilson 2017** Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):167-177. doi: 10.1007/s10549-017-4404-4. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28752187; PMCID: PMC5645434.
<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4404-4>
- Yardley 2019** Yardley DA, Hart L, Favret A, Blau S, Diab S, Richards D, & Ramaswamy B. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. *Clinical breast cancer* 2019, 19 (4), 268–277

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDS [zł] |
|--|---------|----------------|----------|----------|---------|----------|---------------------|----------|
| 132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy | | | | | | | | |
| Anastrozolum | | | | | | | | |
| Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990802432 | 40,23 | 42,24 | 51,06 | 51,06 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Egistrozol, tabl. powl., 1 mg | 30 szt. | 05909991453695 | 39,53 | 41,51 | 50,64 | 50,64 | | 0,00 |
| Egistrozol, tabl. powl., 1 mg | 30 szt. | 05909991464288 | 40,46 | 42,48 | 51,60 | 51,60 | | 0,00 |
| Atrozol, tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909991090029 | 44,05 | 46,25 | 55,07 | 51,68 | | 3,39 |
| Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990082162 | 46,98 | 49,33 | 58,15 | 51,68 | | 6,47 |
| Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990802050 | 48,36 | 50,78 | 59,60 | 51,68 | | 7,92 |
| Egistrozol, tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990082148 | 48,38 | 50,80 | 59,62 | 51,68 | | 7,94 |
| Arimidex, tabl. powl., 1 mg | 28 szt. | 05909990756711 | 51,62 | 54,20 | 63,03 | 51,68 | | 11,35 |
| Exemestanum | | | | | | | | |
| Etadron, tabl. powl., 25 mg | 30 szt. | 05909990798094 | 62,64 | 65,77 | 74,89 | 55,37 | bezpłatny do limitu | 19,52 |
| Symex, tabl. drażowane, 25 mg | 30 szt. | 05909991335489 | 62,64 | 65,77 | 74,89 | 55,37 | | 19,52 |
| Glandex, tabl. powl., 25 mg | 30 szt. | 05909990812202 | 62,76 | 65,90 | 75,02 | 55,37 | | 19,65 |
| Letrozolum | | | | | | | | |
| Aromek, tabl. powl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909991060718 | 44,05 | 46,25 | 55,37 | 55,37 | bezpłatny do limitu | 0,00 |
| Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909990794683 | 43,20 | 45,36 | 54,48 | 54,48 | | 0,00 |
| Lametta, tabl. powl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909991061111 | 44,06 | 46,26 | 55,38 | 55,37 | | 0,01 |
| Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909990956395 | 47,30 | 49,67 | 58,79 | 55,37 | | 3,42 |
| Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909990799923 | 48,60 | 51,03 | 60,15 | 55,37 | | 4,78 |
| Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg | 30 szt. | 05909990710201 | 48,60 | 51,03 | 60,15 | 55,37 | | 4,78 |

UCZ – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WLF** – wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.09.2022 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exemestane | 1 631 |
| #2 | anastrozole | 2 390 |
| #3 | letrozole | 3 944 |
| #4 | (letrozole) or (anastrozole) or (exemestane) | 6 283 |
| #5 | ((her-2) AND (negative)) AND (advanced) AND (breast cancer) | 1 340 |
| #6 | ((letrozole) or (anastrozole) or (exemestane)) AND (((her-2) AND (negative)) AND (advanced)) AND (breast cancer) | 154 |

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.09.2022r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | exemestane.ab,kf,ti. | 5 026 |
| #2 | anastrozole.ab,kf,ti. | 6 465 |
| #3 | letrozole.ab,kf,ti. | 11 852 |
| #4 | 1 or 2 or 3 | 18 698 |
| #5 | her-2.ab,kf,ti. | 25 217 |
| #6 | exp epidermal growth factor receptor 2 | 70 760 |
| #7 | negative.ab,kf,ti. | 3 271 328 |
| #8 | advanced.ab,kf,ti. | 1 442 139 |
| #9 | breast cancer.ab,kf,ti. | 888 336 |
| #10 | 8 and 9 | 63 846 |
| #11 | 5 and 6 | 88 405 |
| #12 | 7 and 11 | 27 012 |
| #13 | 10 and 12 | 3 413 |
| #14 | 4 and 13 | 469 |

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.09.2022r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------------|-----------------|
| #1 | exemestane | 1001 |
| #2 | anastrozole | 1316 |
| #3 | letrozole | 2444 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 3921 |
| #5 | her-2 | 897 |
| #6 | negative | 87699 |
| #7 | advanced | 68308 |
| #8 | breast cancer | 42529 |
| #9 | #5 and #6 and #7 and #8 | 116 |
| #10 | #4 and #9 | 26 |