

# *Halaven<sup>®</sup> (erybulina)*

*w leczeniu zaawansowanego raka piersi  
po niepowodzeniu chemioterapii  
z użyciem antracyklin, taksanów*

***Analiza problemu decyzyjnego  
i analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2013**

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Valeant Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia [REDACTED]**

## Spis treści

Streszczenie .....	13
Wykaz skrótów .....	19
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>23</b>
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego .....	24
1.2 Opis problemu zdrowotnego .....	24
1.2.1 Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50) .....	24
1.2.1.1 Epidemiologia .....	24
1.2.1.2 Etiologia i patomorfologia .....	27
1.2.1.3 Obraz kliniczny .....	28
1.2.1.4 Rozpoznanie .....	29
1.2.1.4.1 Badania obrazowe .....	29
1.2.1.4.2 Badania mikroskopowe .....	31
1.2.1.4.3 Badania dodatkowe .....	32
1.2.1.5 Rokowania .....	32
1.2.1.6 Badania przesiewowe .....	35
1.2.1.7 Leczenie .....	36
1.2.1.7.1 Rak przedinwazyjny (stopień 0) .....	37
1.2.1.7.2 Rak inwazyjny (stopień I, IIA, IIB) .....	38
1.2.1.7.3 Rak miejscowo zaawansowany (stopień III) .....	43
1.2.1.7.4 Uogólniony rak piersi (stopień IV) .....	47
1.2.1.8 Obserwacja i rehabilitacja .....	52
1.3 Opis projektu programu terapeutycznego (lekowego) .....	53
1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej oraz ekonomicznej .....	55
1.5 Opis ocenianej interwencji – Halaven® .....	56
1.5.1 Zagadnienia rejestracyjne .....	56
1.5.2 Grupa farmakoterapeutyczna .....	56
1.5.3 Kod ATC .....	56
1.5.4 Dostępne preparaty .....	56
1.5.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne .....	56
1.5.6 Wskazania .....	58
1.5.7 Dawkowanie i sposób podawania .....	58
1.5.8 Przeciwwskazania .....	61
1.5.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	61

1.5.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	62
1.5.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	63
1.5.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....	64
1.5.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	64
1.6	Obecna praktyka kliniczna – leczenie zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii .....	65
1.7	Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej oraz ekonomicznej.....	69
1.8	Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania erybuliny w leczeniu raka piersi .....	71
1.9	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny erybuliny.....	73
1.10	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	74
1.11	Dobór punktów końcowych celem oceny porównawczej erybuliny .....	76
1.12	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych .....	77
1.13	Zakres analiz.....	80
1.13.1	Analiza efektywności klinicznej .....	80
1.13.2	Analiza ekonomiczna.....	81
1.13.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	82
<b>2</b>	<b>Analiza kliniczna.....</b>	<b>83</b>
2.1	Cel opracowania.....	84
2.2	Metodyka .....	84
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	84
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych .....	84
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	86
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych .....	87
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych .....	88
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	89
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	89
2.2.1.7	Aktualizacja wyszukiwania .....	89
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa .....	89
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników .....	90
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	90
2.2.5	Analiza statystyczna .....	90
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	92
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	103
2.5	Erybulina – badania z randomizacją .....	107

2.5.1	Opis metodyki włączonych badań.....	107
2.5.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	111
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	111
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	112
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji....	115
2.5.4	Skuteczność kliniczna .....	116
2.5.4.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	117
2.5.4.1.1	Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszego leczenia kapecytabiną.....	118
2.5.4.1.2	Przeżycie całkowite – analiza w pozostałych podgrupach (wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych).....	119
2.5.4.1.3	Przeżycie całkowite – analiza w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych).....	121
1.1.1.1.1	Skumulowane przeżycie całkowite .....	121
2.5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	122
2.5.4.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych) .....	123
2.5.4.3	Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	124
2.5.4.3.1	Całkowita odpowiedź (CR) .....	124
2.5.4.3.2	Odpowiedź częściowa (PR) .....	125
1.1.1.1.2	Choroba stabilna (StD) .....	126
1.1.1.1.3	Progresja choroby (PD) .....	127
1.1.1.1.4	Odpowiedź niemożliwa do oceny .....	127
1.1.1.1.5	Odpowiedź nieznana.....	128
2.5.4.4	Odpowiedź obiektywna (ORR) .....	128
2.5.4.4.1	Odpowiedź obiektywna w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych).....	129
2.5.4.5	Odpowiedź klinicznie istotna (CBR).....	130
2.5.4.5.1	Odpowiedź klinicznie istotna w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych).....	131
2.5.4.6	Czas trwania odpowiedzi (DOR).....	132
1.1.1.2	Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji choroby .....	132
2.5.5	Bezpieczeństwo.....	133
2.5.5.1	Działania niepożądane prowadzące do zgonu .....	133
1.1.1.3	Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia .....	134

2.5.5.2	Poważne działania niepożądane .....	134
2.5.5.3	Poważne działania niepożądane związane z leczeniem .....	135
2.5.5.4	Działania niepożądane .....	135
2.5.5.5	Hematologiczne działania niepożądane.....	136
2.5.5.5.1	Chorzy wymagający kontroli neutropenii .....	138
1.1.1.4	Modyfikacja leczenia .....	138
2.5.5.6	Niehematologiczne działania niepożądane.....	139
2.6	Erybulina – badania bez randomizacji .....	143
2.6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	143
2.6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	144
2.6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań .....	144
2.6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	148
2.6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.... .....	150
2.6.4	Skuteczność kliniczna .....	154
2.6.4.1	Przeżycie całkowite .....	155
2.6.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	155
2.6.4.3	Odpowiedź na leczenie .....	156
2.6.4.3.1	Całkowita odpowiedź na leczenie .....	156
2.6.4.3.2	Częściowa odpowiedź na leczenie .....	157
2.6.4.3.3	Choroba stabilna .....	159
2.6.4.3.4	Progresja choroby .....	161
2.6.4.4	Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	163
2.6.4.5	Odpowiedź istotna klinicznie .....	164
2.6.4.6	Kontrola choroby.....	166
2.6.4.7	Ocena odpowiedzi niemożliwa do wykonania .....	167
2.6.4.8	Czas trwania odpowiedzi.....	168
2.6.4.9	Jakość życia .....	169
2.6.4.10	Ocena skuteczności klinicznej w podgrupach wyróżnionych ze względu na wybrane charakterystyki pacjentek .....	170
2.6.4.10.1.1	Analiza w podgrupach badania [REDACTED] .....	170
2.6.4.10.1.2	Analiza w podgrupach badania [REDACTED] .....	171
2.6.4.10.1.3	Analiza w podgrupach badania [REDACTED] .....	172
2.6.5	Bezpieczeństwo .....	174
2.6.5.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych .....	174

2.6.5.2	Poważne działania niepożądane (z ang. serious adverse events).....	174
2.6.5.3	Zgony.....	175
2.6.5.4	Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania.....	176
2.6.5.4.1	Gorączka.....	176
2.6.5.4.2	Zmęczenie .....	178
2.6.5.4.3	Zapalenie błon śluzowych .....	180
2.6.5.4.4	Obrzęki obwodowe .....	183
2.6.5.5	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe .....	183
2.6.5.5.1	Suchość w ustach .....	183
2.6.5.5.2	Zapalenie jamy ustnej .....	184
2.6.5.5.3	Nudności .....	186
2.6.5.5.4	Wymioty.....	188
2.6.5.5.5	Niestrawność.....	190
2.6.5.5.6	Biegunka.....	190
2.6.5.5.7	Zaparcia.....	193
2.6.5.6	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	195
2.6.5.6.1	Zmniejszenie apetytu.....	195
2.6.5.6.2	Hipokaliemia .....	197
2.6.5.7	Zaburzenia krwi i układu chłonnego .....	198
2.6.5.7.1	Neutropenia.....	198
2.6.5.7.2	Gorączka neutropeniczna .....	200
2.6.5.7.3	Posocznica neutropeniczna.....	201
2.6.5.7.4	Leukopenia.....	202
2.6.5.7.5	Limfopenia .....	204
2.6.5.7.6	Trombocytopenia.....	204
2.6.5.7.7	Niedokrwistość.....	205
2.6.5.8	Zaburzenia układu nerwowego.....	207
2.6.5.8.1	Ból głowy.....	207
2.6.5.8.2	Zawroty głowy.....	209
2.6.5.8.3	Zaburzenia smaku .....	211
2.6.5.8.4	Neuropatia obwodowa .....	212
2.6.5.9	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej .....	214
2.6.5.9.1	Ból stawów.....	214
2.6.5.9.2	Ból mięśni.....	215

2.6.5.10	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	216
2.6.5.10.1	Zapalenie śluzówki nosa i gardła.....	216
2.6.5.10.2	Ból gardła .....	216
2.6.5.10.3	Kaszel .....	217
2.6.5.11	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	219
2.6.5.11.1	Utrata włosów.....	219
2.6.5.12	Zmiany parametrów laboratoryjnych .....	220
2.7	Erybulina – badania opisane w doniesieniach konferencyjnych .....	222
2.7.1	Opis metodyki badań włączonych na podstawie przeszukiwania konferencji .....	222
2.7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	224
2.7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	224
2.7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	225
2.7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.... .....	227
2.7.4	Skuteczność kliniczna – badania włączone na podstawie przeszukiwania konferencji	228
2.7.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	229
2.7.4.2	Przeżycie całkowite .....	229
2.7.4.3	Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	229
2.7.4.4	Odpowiedź obiektywna (ORR) .....	230
2.7.4.5	Odpowiedź klinicznie istotna (CBR).....	231
2.7.4.6	Wskaźnik kontroli choroby (DCR).....	231
2.7.4.7	Czas ekspozycji na lek.....	232
2.7.5	Bezpieczeństwo – badania włączone na podstawie przeszukiwania konferencji.....	233
2.7.5.1	Zgony.....	234
2.7.5.2	Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia .....	234
2.7.5.3	Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią .....	234
2.7.5.4	Działania niepożądane $\geq 3$ . stopnia ciężkości występujące w trakcie leczenia.....	235
2.7.5.4.1	Działania niepożądane $\geq 3$ . stopnia ciężkości występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią .....	235
2.7.5.5	Poważne działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. serious TEAEs) .....	236
2.7.5.5.1	Poważne działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią (ang. <i>treatment-related TEAEs</i> ).....	236
2.7.5.5.2	Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, prowadzące do przerwania terapii.....	237



2.7.5.6	Neuropatia obwodowa .....	237
2.7.5.6.1	Neuropatia oceniana na podstawie rozszerzonych definicji MedDRA .....	238
2.7.5.6.2	Neuropatia prowadząca do przerwania terapii oceniana na podstawie rozszerzonych definicji MedDRA.....	239
2.7.5.6.3	Neuropatia występująca w trakcie leczenia .....	239
2.7.5.7	Ocena progu czucia wibracji .....	240
2.7.5.8	Neurotoksyczność .....	240
2.7.5.9	Reakcje nadwrażliwości .....	241
2.7.5.10	Zmęczenie .....	241
2.7.5.11	Zakażenia.....	241
2.7.5.12	Poszczególne działania niepożądane w doniesieniu [REDACTED] .....	241
2.8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Halaven® .....	242
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa erybuliny na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.. .....	244
2.10	Badania w toku .....	246
2.11	Wyniki .....	247
2.12	Dyskusja .....	257
2.13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	260
2.14	Wnioski końcowe .....	261
<b>3</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>262</b>
<b>4</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>269</b>
4.1	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	285





4.12	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	335
4.13	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu.....	337
4.14	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	354
4.15	Spis tabel.....	355
4.16	Spis wykresów.....	362

## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszej analizy jest skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa erybuliny w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, w tym zawierających antracykliny, taksany [REDACTED], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, w docelowej populacji chorych, oceniające erybulinę w odniesieniu do winorelbiny lub innych schematów leczenia określonych w wytycznych, dostosowanych do sytuacji klinicznej, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dopuszczano badania przeprowadzone w szerszej populacji chorych, poszukując wyników w docelowej podgrupie pacjentów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyj-

nych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. Ze względu na małą liczbę publikacji pełnotekstowych opisujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji dopuszczano także doniesienia konferencyjne i inne materiały opisujące próby kliniczne, których wyniki nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne, oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono [REDACTED] przeglądów systematycznych przedstawiających opis skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych na zaawansowanego raka piersi [REDACTED]. Wnioski z tych publikacji są zgodne z przedstawionymi w niniejszym raporcie, autorzy przeglądów nie zidentyfikowali dodatkowych badań co potwierdziło poprawność strategii wyszukiwania.

**Erybulina vs leczenie z wyboru lekarza (TPC)**

Ocenę efektywności klinicznej erybuliny u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi opornym na wcześniejsze linie leczenia z udziałem leków z grupy antracyklin i taksanów, przeprowadzono w oparciu o

W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii erybuliną z leczeniem z wyboru lekarza (TPC, z ang. *treatment of physician's choice*) podawanym zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną. Badanie miało na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) erybuliny nad TPC. Włączona próba miała charakter otwarty (*open label*), nie wprowadzono podwójnego zaślepienia pacjentek i lekarzy.

Głównym punktem końcowym była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) w monoterapii erybuliną w porównaniu do monoterapii stosowanej w grupie kontrolnej, którą wybierał lekarz prowadzący (TPC, z ang. *treatment physician's choice*) u pacjentek z zaawansowanym miejscowo lub dającym przerzuty rakiem piersi, u których wystąpiła progresja choroby pomimo otrzymania od 2 do 5 linii chemioterapii (w tym antracyklinami i taksanami). W opisywanej próbie przeprowadzono dwie analizy przeżycia – wstępną (*interim*) po wystąpieniu 422 zgonów (z datą odcięcia danych 12 maja 2009) oraz dodatkowo dla 586 zdarzeń (z odcięciem danych 3 marca 2010).

Dane włączone do oceny drugorzędowych punktów końcowych były analizowane na dwa sposoby – przez niezależnego badacza, niewiedzącego jakie leczenie jest przedmiotem oceny (*independent review*) oraz przez lekarza prowadzącego badanie bezpośrednio w ośrodku (*investigator assessment*).

[Redacted text block]

**Skuteczność kliniczna**

**Przeżycie całkowite (OS).** W badaniu wykazano istotną statystycznie większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do TPC w wydłużeniu przeżycia całkowitego. W analizie wstępnej (dla 422 zgonów) mediany OS w ocenianych grupach wyniosły odpowiednio 13,1 (95% CI: 11,8; 14,3) vs 10,6 (95% CI: 9,3; 12,5) miesiąca. Monoterapia erybuliną znamienne zmniejszała ryzyko wystąpienia zgonu, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041. Uaktualniona analiza, przeprowadzona po wystąpieniu 589 zgonów, potwierdziła powyższe wnioskowanie, odpowiednio mediany OS wyniosły 13,2 (95% CI: 12,1; 14,4) i 10,5 (95% CI: 9,2; 12,0) miesiąca, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,96), p = 0,014.

Znamienne większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do monoterapii stanowiących standard leczenia zaawansowanego raka piersi w redukcji ryzyka zgonu wykazano również w większości podgrup pacjentek z określonymi charakterystykami wyjściowymi. Erybulina istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko zgonu (o około 20-30%) u chorych, które otrzymały wcześniej nie więcej niż 3 schematy chemioterapii w leczeniu wznowy lub przerzutów, u chorych z przerzutami trzewnymi, oraz których guzy nie wykazywały ekspresji receptorów hormonalnych, jak również u pacjentek pochodzących z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii.

[Redacted text block]

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** Mediana PFS była większa u chorych leczonych erybuliną w porównaniu do pacjentek z grupy TPC, dla

populacji ITT wyniki istotne okazały się tylko w przypadku oceny wykonywanej przez lekarza prowadzącego (*investigator review*). Według tej oceny prowadzonej w populacji ITT mediana PFS wynosiła 3,6 (95% CI: 3,3; 3,7) miesiąca w grupie erybuliny w porównaniu do 2,2 (95% CI: 2,0; 2,6) miesięcy w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było znamienne statystycznie mniejsze u pacjentek otrzymujących monoterapię erybuliną, HR = 0,76 (95% CI: 0,64; 0,90), p = 0,002. W ocenie niezależnej (*independent review*) uzyskano podobne wyniki na korzyść erybuliny, ale różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Badacze w ośrodkach lokalnych przerywali obserwację radiologiczną w momencie stwierdzenia progresji, w przypadku niezależnej oceny centralnej znaczny odsetek tych przypadków był cenzurowany, gdyż progresja dotyczyła zmian niedocelowych lub obejmowała nowe zmiany. Zwiększona częstość cenzurowania obserwacji w przypadku oceny centralnej spowodowała zmniejszenie mocy statystycznej tej obserwacji w odniesieniu do oceny lokalnej.

W przypadku populacji *per protocol* obie powyższe oceny wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do terapii z wyboru lekarza w redukcji ryzyka wystąpienia progresji, odpowiednio HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,86), p = 0,0004 i HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,020.

W podgrupie pacjentek pochodzących z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii, nie wykazano znamienych różnic między erybuliną a leczeniem z wyboru lekarza w częstości występowania progresji choroby, p = 0,153 (██████████).

**Najlepsza odpowiedź na leczenie.** W ocenie niezależnej całkowita odpowiedź (CR) wystąpiła u 3 pacjentek z grupy erybuliny wobec braku takiej odpowiedzi u pacjentek z grupy kontrolnej. Częstość występowania odpowiedzi częściowej (PR) była prawie 2,5-krrotnie większa u chorych leczonych erybuliną w porównaniu do chorych otrzymujących terapię z wyboru lekarza, odpowiednio 12% vs 5%, RB = 2,47 (95% CI: 1,31; 4,73), NNT = 15 (95% CI: 10; 42). Z podobną częstością w obu grupach stwierdzano stabilną chorobę (StD) co progresję choroby, odpowiednio u 44% vs 45% i 41%

vs 49% chorych. W ocenie wykonanej przez lekarza prowadzącego badanie (*investigator review*) uzyskano podobne wyniki dotyczące odsetków chorych wykazujących powyższe rodzaje odpowiedzi na leczenie oraz oceny istotności statystycznej różnic między analizowanymi grupami.

**Odpowiedź obiektywna (ORR).** Odpowiedź obiektywna (CR + PR) występowała istotnie częściej u pacjentek otrzymujących monoterapię erybuliną w porównaniu do pacjentek leczonych terapią z wyboru lekarza, zarówno w ocenie niezależnej, RB = 2,61 (95% CI: 1,38; 4,98), NNT = 14 (95% CI: 9; 34), p = 0,0002, jak i bazującej na analizie wykonanej przez lekarza prowadzącego, RB = 1,77 (95% CI: 1,06; 2,99), NNT = 18 (95% CI: 10; 147), p = 0,028 (██████████). Istotnie statystycznie różnice między analizowanymi grupami odnotowano również w podgrupie pacjentek z przerzutami trzewnymi, RB = 2,09 (95% CI: 1,12; 3,93), NNT = 18 (95% CI: 11; 96) (██████████).

**Odpowiedź klinicznie istotna (CBR).** W ocenie niezależnej odpowiedź klinicznie istotna (CR, PR lub StD trwające ≥ 6 miesięcy) wystąpiła u 23% i 17% pacjentek, odpowiednio z grupy erybuliny i grupy TPC (różnica między grupami nieistotna statystycznie – tu podobnie jak w przypadku oceny PFS zwiększeniu uległa częstość przypadków cenzurowania obserwacji w ocenie centralnej, co obniżyło moc statystyczną) (██████████). Również w podgrupie pacjentek z przerzutami trzewnymi nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania CBR (doniesienie ██████████). Według oceny lekarza prowadzącego, odsetek pacjentek z CBR był istotnie statystycznie większy w grupie erybuliny w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 28% vs 20%, RB = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,88), NNT = 14 (95% CI: 8; 150) (██████████).

**Czas trwania odpowiedzi (DOR).** Powyższy punkt końcowy zdefiniowano jako czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniego kontaktu. Mediany DOR w grupie erybuliny i kontroli wynosiły odpowiednio 4,2 (95% CI: 3,8; 5,0) i 6,7 (95% CI: 6,7; 7,0) miesięcy. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, p = 0,159.

**Bezpieczeństwo**

Przed datą pierwszego odcięcia danych (12 maj 2009) leczenie zakończono u większości pacjentek w opisywanej próbie. Analizowane grupy nie różniły się istotnie pod względem odsetka chorych przerywających terapię z poszczególnych przyczyn, spośród których najczęstszą była progresja choroby (wg kryteriów RECIST), występująca odpowiednio u 67% vs 62% pacjentek. Z powodu progresji klinicznej podawanie leków przzerwano u 12% chorych z grupy erybuliny i 15% z grupy kontrolnej. Podobny odsetek chorych w obu grupach (13% vs 15%) zakończył terapię z powodu AEs (podawanie erybuliny najczęściej przerywano z powodu neuropatii obwodowej u 5% pacjentek). Decyzja lekarza, wycofanie zgody, zgon lub inne przyczyny spowodowały przerwanie leków u 1-3% pacjentek w obu grupach.

Monoterapia erybuliną charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który był zbliżony do profilu monoterapii stosowanych z wyboru lekarza w grupie kontrolnej (TPC). U większości chorych w obu grupach (odpowiednio 99% vs 93%) odnotowano działania niepożądane.

[REDACTED]

Poważne działania niepożądane były raportowane u co czwartej pacjentki otrzymującej erybulinę lub leczenie z wyboru lekarza. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały u niewielkiego odsetka pacjentek, który w większości przypadków nie różnił się istotnie statystycznie w grupie erybuliny w porównaniu do grupy kontrolnej [REDACTED]

[REDACTED]





by u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, natomiast pogorszenie objawów choroby obserwowano u chorych, u których stwierdzono progresję przed końcem 2 cyklu leczenia.

u kobiet odpowiadających na leczenie erybuliną ogólny wynik oceny stanu zdrowia był lepszy o 7,90 punktów ( $p = 0,0153$ ), również wyniki oceny w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC-QLQ były lepsze niż u kobiet nie odpowiadających na leczenie: emocjonalne funkcjonowanie (10,54 punktów,  $p = 0,0004$ ), fizyczne funkcjonowanie (12,95 punktów,  $p = 0,0008$ ), funkcjonowanie społeczne (9,37 punktów,  $p = 0,0005$ ), ocena bólu (7,90 punktów,  $p = 0,0153$ ) objawy związane z rakiem piersi (-12,42 punktów,  $p = 0,0004$ ). U chorych otrzymujących erybulinę odnotowano obniżenie wyniku oceny jakości życia z powodu utraty włosów (-9,18 punktów,  $p = 0,0001$ ). Progresja choroby istotnie pogarszała jakość życia chorych: fizyczne funkcjonowanie (-19,18 punktów,  $p < 0,0001$ ), funkcjonowanie społeczne (-9,36 punktów,  $p < 0,0001$ ) oraz emocjonalne (-10,459 punktów,  $p < 0,0001$ ).

### Bezpieczeństwo

Ogółem, oceniany lek charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Poważne działania niepożądane stwierdzono u około 16% chorych (dane z jednego badania), natomiast częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

była mała. Zgony obserwowano jedynie w przypadku około 1% badanych.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była neutropenia (79% na podstawie metaanalizy danych), przy czym większość tych zdarzeń odnotowano w stopniu ciężkości 3. lub 4. (72%). Podobnie, często odnotowywano leukopenię (63% ogółem, 48% w stopniu 3. lub 4.). Wśród pozostałych działań niepożądanych, metaanalizy wykazały 58% częstość występowania utraty włosów, 56% zmęczenia, 43% nudności oraz 30% neuropatia obwodowej. W przypadku tego ostatniego działania niepożądanego, w większości przypadków nie odnotowywano jego pogorszenia u chorych, u których neuropatia była już obecna wyjściowo.

### Wnioski

Erybulina, nietaksanowy inhibitor wzrostu mikrotubul, podawana w monoterapii u chorych z zaawansowanym rakiem piersi, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów jako jedyna z chemioterapeutyków na tym etapie leczenia posiada udokumentowany w ramach próby klinicznej z randomizacją wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia z wyboru lekarza. Wykazano także znamienne różnice na korzyść erybuliny w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie,

Oceniany lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa

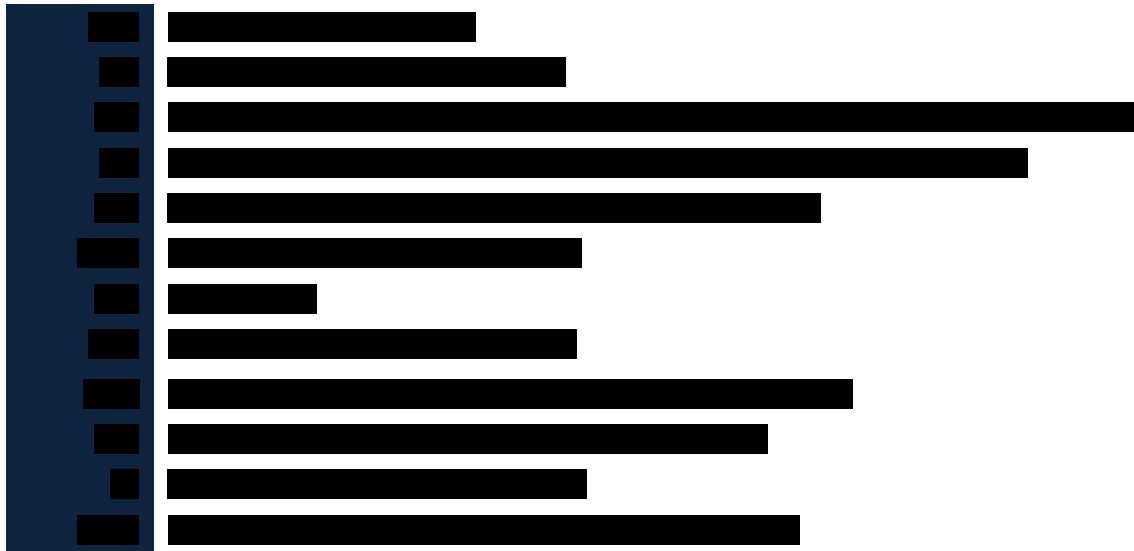
W kontekście ograniczonych danych dla innych chemioterapeutyków stosowanych na tym etapie leczenia,

udowodniona skuteczność tego leku w zakresie wpływu na przeżycie całkowite wskazuje na potencjalną korzyść z jej zastosowania



The table contains approximately 40 rows of redacted text. Each row consists of a small black square in the left margin followed by a larger black rectangular block covering the main text of the row. The redaction is uniform across all rows, obscuring all underlying data and text.





# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania erybuliny (Halaven) w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

## 1.2 Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1 Nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50)

Gruczoł sutkowy jest pokryty skórą i tkanką podskórną, z centralnie położoną brodawką sutkową i otoczką. Gruczoł sutkowy tworzy od 15 do 20 płątów składających się ze zrazików i przewodów, łączących się w przewód drenujący płąt i tworzący w okolicy brodawki sutkowej zatokę mleczną. Rak sutka, nazywany inaczej rakiem piersi, jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzemieniecki 2012, Nienartowicz 2011a). Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (Dębski 2011). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i nie jest uznawana za istotny problem zdrowia publicznego (Krzemieniecki 2012, Szweczyk 2011).

#### 1.2.1.1 Epidemiologia

Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym w skali świata (około 1,4 miliona nowych przypadków w 2002 roku), odpowiedzialnym za 34% wszystkich nowotworów diagnozowanych u kobiet i 23% zachorowań na nowotwory płci żeńskiej. W większości krajów świata w ciągu ostatnich 25 lat obserwowany jest 30% wzrost zapadalności na raka piersi, przy czym zmiany są w znaczącym stopniu uwarunkowane geograficzne. Narażenie na raka piersi jest wielokrotnie wyższe w krajach rozwiniętych w porównaniu z krajami rozwijającymi się. Standaryzowane wskaźniki zapadalności rocznej dla Ameryki Północnej, Australii i krajów północnej i zachodniej Europy wynoszą 90-100 przypadków na 100 000 osób i należą do najwyższych na świecie. Natomiast najniższa zapadalność (< 25 przypadków na 100 000 osób rocznie) jest obserwowana w większości krajów Afryki, a także Azji Południowo-Wschodniej. Ponad połowa (55%) noworozpoznanych przypadków raka piersi przypada na kraje uprzemysłowione. Z drugiej strony od końca lat 80-tych XX wieku w tych krajach odnotowuje się stabilizację lub, w ostatnich latach, niewielki spadek wskaźników śmiertelności. Po-



nad połowa wszystkich zgonów z powodu raka piersi przypada na kraje rozwijające się (Szewczyk 2011).

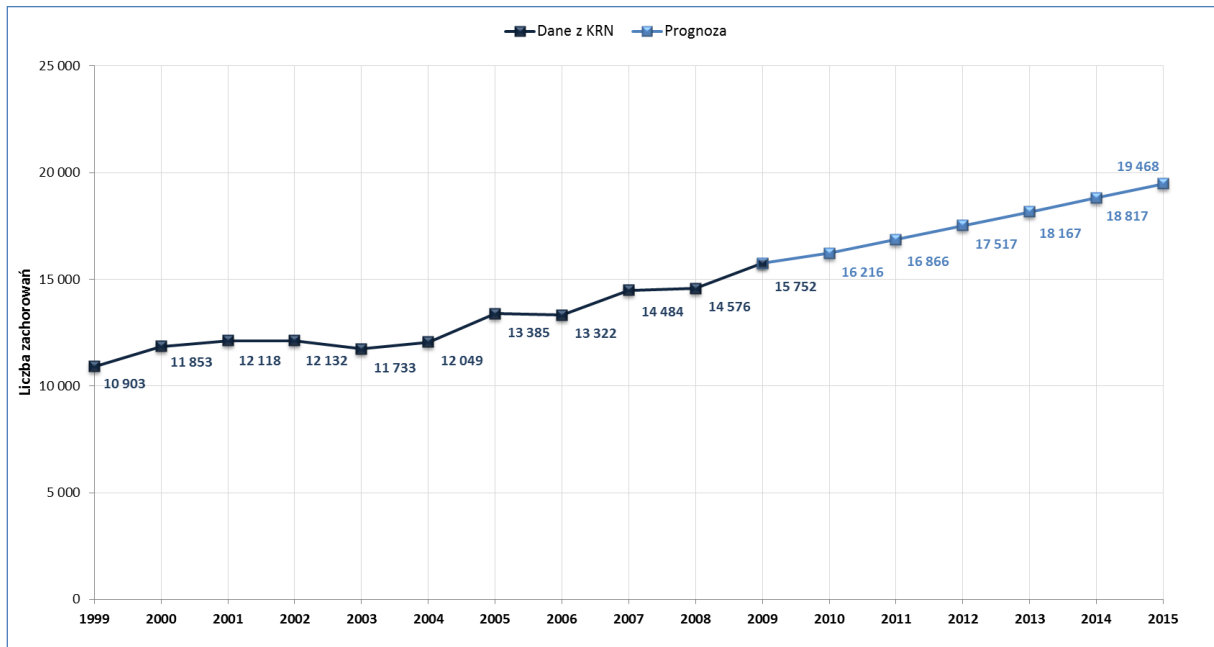
Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. W roku 2008 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wynosił w Polsce 47,1 przypadku na 100 000, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów płci żeńskiej. Równocześnie wraz ze wzrostem zapadalności, odnotowuje się spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49, oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku > 70 lat nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. W 2008 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 362 zgony z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 14,8/100 000). W analizowanym roku rak piersi był drugą po raku płuca najczęstszą przyczyną zgonów kobiet, odpowiedzialną za około 14% wszystkich zgonów. Jest on najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym, dotyczącym około 55 000 kobiet. Natomiast u mężczyzn występuje bardzo rzadko. W roku 2008 rozpoznano 119 nowych przypadków zachorowań na raka piersi, a współczynnik zapadalności był równy 0,4/100 000 (Krzemieński 2012, Szewczyk 2011).

Biorąc pod uwagę najnowsze dostępne **dane z roku 2010**, zaprezentowane na stronach Krajowego Rejestru Nowotworów, **standaryzowany współczynnik zapadalności** na nowotwory złośliwe sutka wyniósł **49,6** zachorowań **na 100 000 kobiet**, oraz **0,4** przypadku **na 100 000 mężczyzn**. Z kolei standaryzowane współczynniki zgonów wyniosły wśród kobiet 13,7 na 100 000 oraz 0,2 przypadku na 100 000 mężczyzn rocznie (KRN 2012).

W literaturze spotyka się głównie analizy epidemiologiczne oparte na zapadalności na raka piersi, rzadko natomiast dotyczące jego chorobowości. Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, według którego rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: zarejestrowano 15 752 nowe zachorowania na raka piersi i 5 242 zgony z powodu tego nowotworu (dane z 2009 r.). Z danych tych wynika także, że częstość zachorowań na raka piersi w populacji Polek zwiększa się z wiekiem i najczęściej wykrywany jest on w grupie kobiet między 50. a 64. rokiem życia. Widoczny jest też ciągły wzrost liczby zachorowań, przy jednoczesnej stabilizacji współczynnika umieralności (Madej 2010). W publikacji *Didkowska 2009* przedstawiono wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce w latach 2010-2025, wskazujące na zwiększanie się zachorowal-

ności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Cytowane prognozy obrazuje poniższy wykres.

Wykres 1. Zapadalność na raka piersi w Polsce (za Didkowska 2009).



Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność na raka piersi w 2012 r. wynosi ok. 17,5 tys. chorych w każdym wieku i z rozpoznaniem w dowolnym stadium zaawansowania. Liczba ta może wynieść już ok. 19,5 tys. przypadków w roku 2015.

Dane na temat odsetka chorych diagnozowanych w Polsce już na etapie choroby lokalnie zaawansowanej lub rozianej odnaleziono tylko w jednym badaniu (Krzyżak 2010). Badanie to objęło 696 chorych z rozpoznaniem raka piersi w latach 2001-2002 na terenie województwa podlaskiego. Skorygowany **odsetek chorych diagnozowanych w stadium zaawansowanym wyniósł 12,81%**.

Ponieważ większość chorych rozpoznawana jest w stadiach wcześniejszych, niezaawansowanych (I-IIIa), należy mieć na uwadze, że faktyczna populacja docelowa powinna uwzględniać zarówno chore z rozpoznaniem w stadium zaawansowanym oraz te, u których mimo leczenia (np. adjuwantowego) wystąpi progresja do stadium zaawansowanego. Precyzyjne oszacowanie liczby tych chorych powinno obejmować modelowanie przepływu populacji, uwzględniające rozkłady stadiów choroby wśród nowodiagnozowanych, śmiertelność i czas do progresji, odrębnie dla każdego roku, z okresu co najmniej kilku-kilkunastu lat wstecz. W ten sposób możliwe byłoby oszacowanie np. ile chorych rozpoznanych w stadiach I-IIIa w 2007 roku, w roku 2013 będzie już w stadium zaawansowanym i wstępnie kwalifikowało się będzie do leczenia erybuliną, itd. dla każdego roku. Niestety, rzeczywiste dane potrzebne do wiarygodnego wykonania takiego modelowania dla warunków polskich są niedo-

stępne, można jednak wykonać przybliżenie, zgodnie z metodyką zastosowaną w podobnym celu przez brytyjski NICE (*NICE CG81*).

### 1.2.1.2 Etiologia i patomorfologia

Przyczyny wystąpienia raka piersi nie zostały dotychczas jednoznacznie zidentyfikowane. U 75% kobiet z rozpoznaniem tego nowotworu nie stwierdza się ekspozycji na określone czynniki ryzyka. Jednakże w rozwoju choroby wskazuje się na istotną rolę płci żeńskiej, wieku, a także występowania raka piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym (*Krzemieński 2012, Szewczyk 2011*). Szczegóły dotyczące czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (*Szewczyk 2011*).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płeć żeńska</li> <li>• wiek (&gt; 65. vs &lt; 65. roku życia; ryzyko wzrasta w kolejnych grupach wiekowych do 80. roku życia)</li> <li>• dwie lub więcej krewne 1-stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku</li> <li>• mutacje genów BRCA1 i BRCA2</li> <li>• przebyty rak piersi w wywiadzie</li> <li>• „wysoka gęstość” piersi</li> <li>• atypowa hiperplazja</li> </ul>
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jedna krewna 1-stopnia z rakiem piersi w wywiadzie</li> <li>• ekspozycja na promieniowanie jonizujące</li> <li>• wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)</li> </ul>
1,0-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• późna pierwsza donoszona ciąża (&gt; 30 lat)</li> <li>• wczesny wiek pierwszej miesiączki (<i>menarche</i>) (&lt; 12 lat)</li> <li>• późna menopauza (&gt; 55 lat)</li> <li>• brak donoszonej ciąży</li> <li>• brak karmienia piersią w wywiadzie</li> <li>• długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych</li> <li>• długotrwałe stosowanie HTZ</li> </ul>
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otyłość (pomenopauzalna)</li> <li>• przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie</li> <li>• wysokie spożycie alkoholu</li> <li>• wysoki wzrost</li> <li>• wysoki status społeczny</li> </ul>

Ryzyko wystąpienia raka piersi jest zdecydowanie większe u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania tego nowotworu w populacji mężczyzn jest bardzo niska, ale diagnozowane są najczęściej przypadki zaawansowanego stadium z gorszym rokowaniem. Prawdopodobieństwo rozwoju choroby zwiększa się wraz z wiekiem, począwszy od 35. roku życia. Jest ono największe u kobiet w wieku 50-70 lat, u których rejestruje się 32% ogółu diagnozowanych przypadków tego nowotworu. Narażenie zwiększa się ponad 4-krotnie, jeżeli choroba wystąpiła u dwóch lub więcej krewnych 1. stopnia, a jeżeli był to krewny < 35. roku życia – wzrasta ono jeszcze bardziej. Również wcześniejszy rak jednej piersi znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi. Istotną rolę w etiologii choroby odgrywają uwarunkowania genetyczne, spośród których najczęściej wskazuje się na mutacje genów su-

presorowych BRCA1 i BRCA2, przy czym wymienia się także mutacje genu TP53 oraz obecność szeregu zespołów dziedzicznych. Szacuje się, że częstości występowania dziedzicznych postaci nowotworu wynosi od 5% do 10%. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka piersi może być nawet 2-krotnie większe u kobiet długotrwanie stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Do innych czynników związanych z regulacją hormonalną, wpływających na ryzyko wystąpienia raka piersi, zalicza się także wczesny wiek pierwszej miesiączki (< 12. roku życia), późną menopauzę (> 55. roku życia) lub macierzyństwo, albo brak dzieci (Krzemieniecki 2012, Szewczyk 2011).

Proces nowotworowy raka piersi jest najczęściej zlokalizowany w obrębie nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu mlecznego. Zmiany patologiczne mogą przyjmować charakter łagodnej lub atypowej hiperplazji lub najczęściej – raka w 2 stadiach: przedinwazyjnym (*in situ*) albo inwazyjnym (naciekającym).

W grupie raków naciekających najczęściej rozpoznawanym typem jest rak przewodowy, niewykazujący specjalnych cech histologicznych (*not otherwise specified*). W tej grupie rozróżnia się dodatkowo raka rdzeniastego, śluzotwórczego i cewkowego, oraz kilkanaście innych rzadkich typów utkania (łącznie częstość ich występowania jest mniejsza niż 1%). Ponadto, głównie dzięki upowszechnieniu badań mammograficznych, obecnie zwiększa się częstość występowania raka przewodowego *in situ* (DCIS, z ang. *Ductal Carcinoma In Situ*) (Jassem 2011).

Z kolei rak zrazikowy *in situ* (LCIS, z ang. *Lobular Intraepithelial Neoplasia In Situ*) wywodzi się pierwotnie z końcowych odcinków układu zrazikowo-pęcherzykowego i z biologicznego punktu widzenia obejmuje grupę niejednorodnych histologicznie rozrostów. Rak piersi o tej lokalizacji jest drugim pod względem częstości występowania naciekającym rakiem piersi (Jassem 2011).

### 1.2.1.3 Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w okolicy górnego zewnętrznego kwadrantu gruczołu sutkowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości sutka, a także zmiany skórne. Mogą one dotyczyć skóry w okolicy brodawki lub bezpośrednio samej brodawki, przyjmując postać wciągnięć skórnych, owrzodzeń lub zaczerwienień i zgrubień określanych jako objawy „skórki pomarańczy”. W niektórych przypadkach mogą wystąpić również krwiste wycieki z brodawki. W przebiegu raka piersi obserwuje się ponadto poszerzenie żył skóry gruczołu sutkowego oraz powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych w dole pachowym (Krzemieniecki 2012).

### 1.2.1.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka piersi obejmuje szereg badań obrazowych (radiologicznych) i mikroskopowych. W zależności od zaawansowania klinicznego choroby, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym i indywidualnych wskazań, zleca się również badania dodatkowe (Jassem 2011). Przed każdą procedurą diagnostyczną należy przeprowadzić szczegółowy wywiad podmiotowy i przedmiotowy z wykonaniem lekarskiego badania palpacyjnego obu piersi (Nienartowicz 2011).

#### 1.2.1.4.1 Badania obrazowe

Złotym standardem postępowania w diagnostyce obrazowej raka piersi jest badanie mammograficzne (MMG), wykonywane w projekcji górno-skośnej i skośnej dla obu piersi (Jassem 2011). Prawidłowo przeprowadzone badanie obejmuje cały gruczoł piersiowy, łącznie z ogonem Spence'a i dołem pachowym. MMG umożliwia ocenę ryzyka złośliwości raka piersi i określenie dalszego postępowania diagnostycznego. Wyniki tego badania przedstawia się według kategorii BIRADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*) (Nienartowicz 2011a). Szczegółowy ich opis przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Ocena ryzyka złośliwości raka piersi wg kategorii BIRADS (Nienartowicz 2011a).

Kategoria	Ryzyko złośliwości	Opis	Postępowanie
0	niewpewne	diagnostyka niepełna, wymagająca dodatkowej oceny	uzupełnienie diagnostyki o badanie RTG
1	0%	prawidłowa budowa piersi	według rutynowego skryningu
2	0%	typowa zmiana łagodna (gruczolak, torbiel lub wewnątrzgruczołowy węzeł chłonny)	według rutynowego skryningu
3	< 2%	prawdopodobnie łagodna zmiana	badanie USG z biopsją lub badanie kontrolne w ciągu 6 miesięcy (do wyboru przez pacjentkę)
4a	2-50%	niskie prawdopodobieństwo raka (niejednoznaczny obraz guzka)	konieczna biopsja, dodatkowa inna metoda obrazowa; obowiązkowe badanie kontrolne w ciągu 6 miesięcy
4b	50-90%	zmiana podejrzana	konieczna biopsja
5	90%	zmiana złośliwa	konieczna biopsja
6	ND	rak zdiagnozowany w trakcie radio- lub chemioterapii	kategoria nieobjęta skryningiem

Dodatkowo opis badania mammograficznego powinien obejmować charakterystykę budowy piersi, sporządzanej według 4 wyodrębnionych typów piersi:

- typ 1: tłuszczowa budowa piersi (zawartość tkanki tłuszczowej > 75% piersi);
- typ 2: budowa tłuszczowo-gruczołowa z rozproszonymi obszarami tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ 3: budowa gruczołowo-tłuszczowa (zawartość tkanki gruczołowej 51-75% piersi – badanie MMG wykazuje niższą czułość);
- typ 4: budowa gruczołowa (zawartość tkanki gruczołowej > 75% – czułość badania MMG znacząco obniżona) (*Jassem 2011*).

Czułość mammografii w wykrywaniu zmian nowotworowych piersi wynosi od 50% do ponad 90% (przeciętnie około 85%), przy czym jest niższa u młodych kobiet, charakteryzujących się dużą gęstością tkanki gruczołowej. W ich przypadku mammografię uzupełnia się o badanie USG, dzięki któremu możliwe jest dodatkowo rozpoznanie torbieli lub włókniakogruczolaków (*Krzemieniecki 2012, Jassem 2011*). Badanie USG stosuje się jako pomocnicze również w innych procedurach diagnostycznych chorób piersi, takich jak aspiracja torbieli, drenaż ropnia czy w biopsjach aspiracyjnych – grubo- i cienkoigłowej oraz mammotomicznej (*Nienartowicz 2011*).

Badaniem obrazowym o największej czułości (około 95%), pozwalającym na dokładną ocenę morfologii piersi i wykrycie małych guzków, jest mammografia rezonansu magnetycznego (*Jassem 2011, Krzemieniecki 2012*). Nie stanowi ona powszechnie stosowanej metody diagnostycznej raka piersi, z wyjątkiem kobiet z grupy podwyższonego ryzyka. Rezonans magnetyczny jest standardem postępowania diagnostycznego w ramach badań przesiewowych u nosicielek mutacji genów BRCA1, BRCA2, TP53 lub PTEN, a także w przypadkach, gdy mutacje te wystąpiły u krewnych 1. stopnia oraz u kobiet po implantacji z podejrzeniem raka piersi (*Nienartowicz 2011, Krzemieniecki 2012*). Badanie jest również wykorzystywane jako procedura diagnostyczna u kobiet po przebytej radioterapii między 10. a 30. rokiem życia (*Nienartowicz 2011*). Dodatkowo mammografia rezonansu magnetycznego jest wykonywana w celu:

- przedoperacyjnego określenia stopnia zaawansowania raka piersi w celu wykluczenia postaci wielogniskowej lub ogniska nowotworu w drugiej piersi;
- różnicowania zmian pooperacyjnych i po radioterapii;
- diagnozowania wznowy nowotworu po zastosowanym leczeniu;
- dalszej diagnostyki histologicznie potwierdzonego raka piersi o nieznannej lokalizacji;
- oceny implantów (*Nienartowicz 2011*).

Mammografię rezonansu magnetycznego wykonuje się jednocześnie dla obu piersi za pomocą cewki powierzchniowej, po wcześniejszym podaniu kontrastu. W celu uzyskania możliwie największej czu-

ści, badanie należy wykonać między 6. a 13. dniem cyklu (w przypadku kobiet przed menopauzą) lub 4 tygodnie po zakończeniu stosowania leków hormonalnych (*Jassem 2011*). W opisie badania uwzględnia się te same elementy jak w przypadku mammografii i badania USG piersi (*Nienartowicz 2011*). Obecnie rola rezonansu magnetycznego zwiększa się, głównie z uwagi na dużą przydatność tej techniki w ocenie rozległości naciekania nowotworu (*Krzemieniecki 2011*).

#### 1.2.1.4.2 Badania mikroskopowe

Celem badań mikroskopowych jest potwierdzenie rozpoznania raka piersi postawionego na podstawie wyników badań obrazowych, a także określenie jego typu i stopnia złośliwości histopatologicznej. W celu pozyskania materiału do oceny mikroskopowej wykonuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) lub gruboigłową. Oba zabiegi przeprowadza się z równoczesnym zastosowaniem mammografii lub ultrasonografii, przy czym w nielicznych przypadkach – w szczególności u pacjentek z dobrze widocznym i rozpoznawalnym palpacyjnie guzem – kontrola ze strony badań obrazowych nie jest wymagana (*Jassem 2011, Jeleń 2011*). Wskazaniami do wykonania obu biopsji są:

- zmiany nowotworowe wykryte palpacyjnie lub w badaniach obrazowych;
- zmiany podejrzane o zmiany nowotworowe (asymetria i nieregularny obrys piersi, nieruchomości względem skóry i innych tkanek, zaciągnięcia i owrzodzenia skóry);
- podejrzenie wznowy nowotworu po wcześniejszym leczeniu lub obecności przerzutów w węzłach chłonnych;
- zmiany nowotworowe niekwalifikujące się do systematycznej kontroli;
- jakiegokolwiek zmiany guzowate u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym (*Jeleń 2011*).

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest badaniem inwazyjnym z zastosowaniem punkcji aspiracyjnej cienkoigłowej, w wyniku której pozyskuje się materiał do oceny cytologicznej. Na drodze biopsji aspiracyjnej gruboigłowej uzyskuje się materiał tkankowy do oceny histopatologicznej. Ponadto biopsja aspiracyjna gruboigłowa obarczona większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych i z tego powodu wykonuje się ją głównie w celu rozpoznania mikrozwapnień, a także wtedy, gdy istnieje ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego w badaniach obrazowych, pomimo negatywnego wyniku BAC. W przypadku trudności interpretacyjnych wyników BAC lub biopsji gruboigłowej, przeprowadza się biopsję chirurgiczną. W badaniu tym, na podstawie pobranego wycinka możliwe jest różnicowanie łagodnych i złośliwych zmian nowotworowych, jak również określenie typu histologicznego raka (*Jeleń 2011*).

W ramach badań mikroskopowych standardowo wykonuje się ocenę ekspresji receptorów hormonalnych, tj. estrogenowych (ER, z ang. *Estrogen Receptor*) i progesteronowych (PgR, z ang. *Progesterone*

ron Receptor) oraz stan ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, z ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2*). Ocena tych receptorów pozwala na rozpoznanie trójjemnego raka piersi (z ang. *triple negative ER-, PgR-, Her2/neu*) cechującego się cięższym przebiegiem, jak również na ustalenie rodzaju leczenia przeciwnowotworowego (Jassem 2011, Tarkowski 2011).

#### 1.2.1.4.3 Badania dodatkowe

Zakres dodatkowej diagnostyki raka piersi jest zależny od zaawansowania miejscowej choroby oraz od obranej strategii leczenia: radykalnego lub paliatywnego. Najczęściej wykonuje się morfologię krwi z rozmazem i badania oceniające biochemiczną wydolność wątroby. W zależności od indywidualnych wskazań przeprowadza się także badanie radiologiczne klatki piersiowej, scyntyografię kości lub inne badania obrazowe (m.in. jamy brzusznej lub ośrodkowego układu nerwowego). W przypadku trudności w ocenie pachowych węzłów chłonnych lub nawrotów w bliznowatej piersi, w ramach dodatkowej diagnostyki wykonuje się pozytonową emisyjną tomografię (PET, z ang. *Positron Emission Tomography*). Dodatkowo zaleca się wykonywanie badań ginekologicznych (Jassem 2009).

#### 1.2.1.5 Rokowania

Istotnym czynnikiem, obok nadekspresji receptorów hormonalnych i nadekspresji/amplifikacji HER2, wpływającym na rokowania pacjentek jest stopień zaawansowania raka piersi ustalany w oparciu o wyniki badań mikroskopowych według klasyfikacji pTNM (z ang. *pathological Tumor, Nodes, Metastases*) (Jassem 2011, Jeleń 2011). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis klasyfikacji pTNM, natomiast w kolejnej przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

Tabela 3. Klasyfikacja pTNM raka piersi (Jassem 2011).

Cecha	Stopień	Objawy
	TX	Nie ma możliwości oceny guza.
	T0	Brak obecności guza.
	Tis	Rak <i>in situ</i> : rak przewodowy (DCIS), rak zrazikowy (LCIS), rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
pT	T1	Rak naciekający ≤ 20 mm.
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm;
	T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm;
	T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm;
	T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm.
	T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm.



Cecha	Stopień	Objawy
	T3	Rak naciekający > 50 mm.
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ścianki klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej).
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych);
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego;
	T4c	T4a + T4b;
	T4d	Rak zapalny.
	NX	Nie ma możliwości oceny węzłów
	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie);
	N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub ≤ 200 komórek;
	N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki molekularne);
	N0(mol+)	Wykryto molekularne cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym.
pN	N1	Mikroprzerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych.
	N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych;
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm);
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB);
	N1c	N1a + N1b
	N2	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych.
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2mm);
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.
	N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne.
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego);
N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne;	
N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym.	
	M0	Brak przerzutów.
pM	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami molekularnymi we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów.
	M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie).

Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2012).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM			
	Guz (Tumor)	Węzły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)	
<b>0</b>	Stadium <i>in situ</i>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	Stadium miejscowe	T1	N0	M0
<b>IB</b>		T0	N1mi	M0
		T1	N1mi	M0
<b>IIA</b>	Stadium regionalne wczesne	T0	N1	M0
		T1	N1	M0

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja TNM			
	Guz ( <i>Tumor</i> )	Węzły chłonne ( <i>Nodes</i> )	Przerzuty ( <i>Metastases</i> )	
IIB	T2	N0	M0	
	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
IIIA	T0	N2	M0	
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
IIIB	T4	N1-2	M0	
IIIC	T1-4	N3	M0	
IV	Stadium uogólnione	T1-4	N1-3	M1

W ocenie rokowań raka piersi wskazuje się również na istotną rolę typu i stopnia złośliwości histologicznej wykrytych zmian nowotworowych (*Jeleń 2011*). Typy histologiczne raka piersi oraz odpowiadające im rokowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rokowanie w zależności od typu histologicznego raka (*Jeleń 2011*).

Dobre rokowanie	Średnie rokowanie	Złe rokowanie
rak zrazikowy przedinwazyjny	rak zrazikowy inwazyjny	postać zapalna raka
rak przewodowy przedinwazyjny	rak przewodowy inwazyjny	rak z komórek sygnetowatych
rak śluzowaty	rak apokrynowy	rak z komórek zawierających lipidy
rak rdzeniasty		rak metaplastyczny

Dwa najczęściej występujące typy histologiczne raka – zrazikowy i przewodowy, charakteryzują się takimi samymi rokowaniami, zarówno w stadium przedinwazyjnym, jak i inwazyjnym (*Jeleń 2011*). Ponadto należy podkreślić, że w grupie raków naciekających typ rdzeniasty, śluzowaty i cewkowy charakteryzują się relatywnie lepszym rokowaniem (*Krzemieński 2012*).

Z kolei stopień złośliwości histologicznej raka piersi jest oceniany w 3-stopniowej zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona (G1, G2, G3). Skala ta obejmuje ocenę wielkości i polimorfizmu jąder komórkowych, tworzenie cewek i wskaźnik mitotyczny (*Jassem 2011*). Wyższy wynik punktowy w tej skali oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej:

- stopień G1 (3-5 punktów): rak dobrze zróżnicowany z dobrymi rokowaniami;
- stopień G2 (6-7 punktów): rak średnio zróżnicowany ze średnimi rokowaniami;
- stopień G3 (8-9 punktów): rak słabo zróżnicowany ze złymi rokowaniami (*Jeleń 2011*).

Ponadto w przypadku zmian niezróżnicowanych stosuje się także ocenę 4G, odpowiadającą IV stopniu złośliwości raka piersi (*Jassem 2011*).

Obecnie nową metodą oceny rokowań raka piersi jest określenie profilu genetycznego nowotworu i ocena ekspresji genów immunohistochemiczną metodą (IHC) mikromacierzy (*Jassem 2011, Tarkowski 2011*). Na podstawie tej metody można rozróżnić 5 podtypów raka piersi, których charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi (*Jassem 2011*).

Podtyp	Cechy kliniczno-patologiczne
Luminalny A	nadekspresja receptorów ER i PgR; brak nadekspresji/amplifikacji HER2; Ki-67 < 14%.
Luminalny B	HER2+ nadekspresja receptorów ER i PgR; nadekspresja/amplifikacja HER2; Ki-67 > 14%.
	HER2- nadekspresja receptorów ER i PgR; brak nadekspresji/amplifikacji HER2; każde Ki-67.
HER2+ nieluminalny	brak nadekspresji receptorów ER i PgR; nadekspresja/amplifikacja HER2.
<i>Basal-like</i>	rak przewodowy „potrójnie ujemny”; brak nadekspresji receptorów ER i PgR; brak nadekspresji/amplifikacji HER2.

Powyższe podtypy raka piersi charakteryzują się różnym przebiegiem oraz w odmienny sposób reagują na leczenie systemowe. Podtyp luminalny A charakteryzuje się korzystnymi rokowaniami, podczas gdy w przypadku podtypu histologicznego *basal-like*, z ujemnym statusem receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji/amplifikacji HER2, są one wyjątkowo niekorzystne (guz niewrażliwy na hormonoterapię i terapię trastuzumabem) (*Tarkowski 2011*).

#### 1.2.1.6 Badania przesiewowe

Badania przesiewowe (*screening*) są obecnie najlepszą metodą wykrywania wczesnych zmian nowotworowych piersi u kobiet bez widocznych objawów choroby. Regularne przeprowadzane, mogą zmniejszyć umieralność z powodu raka piersi o 30-40%. Standarem postępowania w ramach *screeningu* kobiet w wieku od 50 do 69 lat jest badanie mammograficzne piersi, wykonywane raz na 24 miesiące. W przypadku młodszych kobiet w wieku 40-49 lat zaleca się kontrolną mammografię co 12-18 miesięcy. Dodatkowo, u wszystkich kobiet począwszy od 20. roku życia, zaleca się comiesięczne samobadanie piersi, a także regularne badania lekarskie – co 36 miesięcy u kobiet w grupie wiekowej 20-29 lat i raz na 20 miesięcy w przypadku kobiet powyżej 40 lat (*Szewczyk 2011*).

Zasadniczym warunkiem skuteczności skryningu jest dostatecznie duża zgłaszalność kobiet (co najmniej 70% populacji objętej badaniem) (*Szewczyk 2011*). Ponadto wyróżnia się szereg innych czynników, których charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Kryteria jakości programu badań przesiewowych raka piersi (Jassem 2009).

Kryteria jakości programu	Wartość akceptowana	Wartość oczekiwana	
Zgłaszalność	> 70%	> 75%	
Częstość rozpoznania raka w pierwszej rundzie badań przesiewowych	3 × wsk. zachorowalności	> 3 × wsk. zachorowalności	
Wezwanie w celu wykonania dodatkowych badań	< 7%	< 5%	
Wezwanie z powodu niedostatecznej jakości zdjęć	< 3%	< 1%	
Raki inwazyjne < 15 mm	50%	> 50%	
Raki przedinwazyjne przewodowe	10%	10-20%	
Raki interwałowe (wykryte pomiędzy kolejnymi rundami badań przesiewowych)	w pierwszym roku	30%	< 30%
	w drugim i kolejnych latach	50%	< 50%
Raki inwazyjne < 10 mm	w pierwszej rundzie	nie określono	≥ 25%
	w kolejnych rundach	≥ 25%	≥ 30%
Stopień zaawansowania wg TNM II i wyższy	w pierwszej rundzie	nie określono	< 30%
	w kolejnych rundach	25%	< 25%
Węzły chłonne pachowe bez przerzutów	w pierwszej rundzie	nie określono	> 70%
	w kolejnych rundach	75%	> 75%

W Polsce począwszy od 2006 roku prowadzony jest populacyjny program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrycia raka piersi. Jednakże z uwagi na niskie, około 30% wskaźniki uczestnictwa, program ten nie spełnia podstawowego kryterium skuteczności (Szewczyk 2011).

### 1.2.1.7 Leczenie

Decyzja o wyborze metody leczenia raka piersi zależy od stopnia zaawansowania i szeregu cech kliniczno-patologicznych nowotworu. W przypadku raków w stopniu przedinwazyjnym (*in situ*) i wczesnym inwazyjnym, leczeniem I linii powinien być zabieg chirurgiczny w obrębie piersi w skojarzeniu z pooperacyjną radioterapią i leczeniem systemowym. W określonych przypadkach (w szczególności dotyczących rozległych zmian miejscowo-regionalnych) standard postępowania można rozszerzyć o przedoperacyjną chemo- lub hormonoterapię systemową. Z kolei w zaawansowanych stadiach choroby stosuje się głównie leczenie systemowe (Jassem 2011).

### 1.2.1.7.1 Rak przedinwazyjny (stopień 0)

Terapia raka w stadium przedinwazyjnym (*in situ*) jest ukierunkowana na uzyskanie miejscowej remisji choroby i niedopuszczenie do progresji nowotworu do stadium naciekającego. Sposób leczenia zależy od rozpoznanego typu histologicznego raka (*Jassem 2011*).

U pacjentek z przedinwazyjnym rakiem wywodzącym się ze zrazików (LCIS) ryzyko rozwinięcia raka naciekającego w ciągu 15 lat jest niewielkie i wynosi około 20% (*Jassem 2009*). Z tego względu w przypadku tych postaci raka zaleca się obserwację, polegającą na regularnych badaniach kontrolnych co 6-12 miesięcy, a następnie co 12 miesięcy, oraz wykonywaniu mammografii raz w roku. Stwierdzenie obecności dodatkowych czynników ryzyka (takich jak mutacja genu BRCA1, BRCA2 lub obciążony wywiad rodzinny) jest wskazaniem do zabiegu obustronnego usunięcia piersi z rekonstrukcją (*Jassem 2011*).

Leczenie przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) polega na chirurgicznym usunięciu zdiagnozowanej zmiany. Gdy w usuniętej tkance nie stwierdza się innych zmian niż DCIS, decyzję o sposobie terapii podejmuje się na podstawie wartości wskaźnika rokowniczego Van Nuys (VNPI, z ang. *Van Nuys Prognostic Index*). Ocenia on w skali 3-punktowej każdy z 4 elementów: wielkość guza, szerokość marginesu wycięcia, stopień złośliwości histologicznej (obecność martwicy w utkaniu) oraz wiek chorej (*Jassem 2011*). Szczegóły dotyczące kryteriów wyboru metod leczenia na podstawie wartości tego indeksu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Kryteria wyboru sposobu leczenia raka DCIS na podstawie wskaźnika Van Nuys (*Jassem 2011*).

Wskaźnik VNPI	Postępowanie terapeutyczne
4-10 punktów	<ul style="list-style-type: none"> <li>doszczętne usunięcie DCIS</li> <li>pooperacyjne naświetlanie: w dawkach takich jak w przypadku radioterapii po leczeniu oszczędzającym raka naciekającego;</li> <li>kontrolna mammografia piersi w celu oceny skuteczności zabiegu.</li> </ul>
> 10 punktów lub przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego	<ul style="list-style-type: none"> <li>prosta amputacja piersi: pacjentki niewyrażające zgody na leczenie oszczędzające, z DCIS wielośrodkowym lub jednoogniskowym, ale obejmującym &gt; 1 kwadrant piersi, przeciwwskazania do pooperacyjnej radioterapii lub brak możliwości uzyskania wystarczającego efektu estetycznego;</li> <li>biopsja węzła wartowniczego: dodatkowo u pacjentek po amputacji lub z rozpoznaniem guzów w ognie Spence'a, wyczuwalnych palpacyjnie lub ze średnicą &gt; 4 cm.</li> </ul>

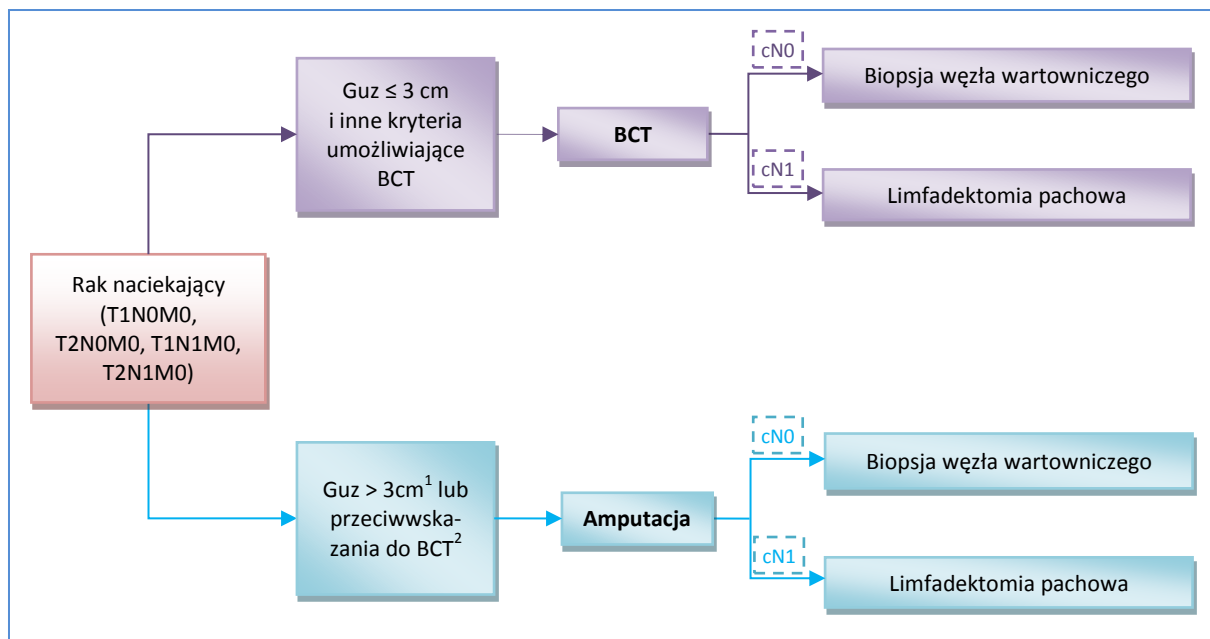
W terapii przedinwazyjnego raka wywodzącego się zarówno z przewodów, jak i zrazików gruczołu piersiowego, w momencie stwierdzenia zmian o charakterze naciekającym należy rozpocząć terapię stosowaną w raku w stadium naciekającym (*Jassem 2011*).

### 1.2.1.7.2 Rak inwazyjny (stopień I, IIA, IIB)

Leczenie raka piersi w stadium miejscowym (stopień I) lub wczesnym stadium regionalnym (stopień IIA, IIB) polega na zastosowaniu metod chirurgicznych i radioterapii, jak również na zastosowaniu pooperacyjnego uzupełniającego leczenia systemowego.

Pierwotne leczenie chirurgiczne naciekającego raka piersi, bez względu na typ histologiczny, obejmuje wycięcie części lub całości piersi (mastektomia) wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi (limfadenektomia pachowa lub wycięcie do kilku węzłów wartowniczych) (Jassem 2011). W celu uniknięcia częstych powikłań limfadenektomii można rozważyć przeprowadzenie biopsji węzła wartowniczego (SLNB, z ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*) (Matkowski 2011). Szczegóły dotyczące postępowania chirurgicznego w leczeniu naciekającego raka piersi przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Chirurgiczne leczenie inwazyjnego raka piersi (Jassem 2011).



<sup>1</sup> u chorych wyrażających zgodę na leczenie oszczędzające możliwe jest zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego;  
<sup>2</sup> brak zgody chorej, rak wielogniskowy, wcześniejsza RTH piersi, rozległe mikrozwapnienia widoczne w MMG, kolagenozy, brak możliwości uzyskania dobrego efektu estetycznego, (względnie) obecność rozległego komponentu raka DCIS w usuniętej części;  
BCT leczenie oszczędzające pierś (z ang. *Breast Conserving Treatment*).

W przypadku pacjentek z rozpoznaniem raka w stopniu T1-2N1-2M0, wymiarami guza < 3 cm, u których jest możliwość doszczętnego usunięcia zmian patologicznych, standardem postępowania jest leczenie oszczędzające pierś (BCT, z ang. *Breast Conserving Treatment*). Obejmuje ono zabieg częściowego usunięcia piersi (z reguły metodą szerokiego wycięcia guza z 1 cm marginesem zdrowej tkanki), zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie węzłów chłonnych oraz uzupełniającą (pooperacyjną) radioterapię. Leczenie oszczędzające można zastosować również u pacjentek z guzem pierwotnym o średnicy powyżej 3 cm, jednakże pod warunkiem uzyskania jego remisji po indukcyjnej chemo- lub hormonoterapii (Jassem 2011).

Alternatywą terapeutyczną u pacjentek niewyrażających zgody lub z przeciwwskazaniami do terapii BCT – jest mastektomia, czyli zabieg całkowitego usunięcia piersi i węzłów chłonnych pachy przeprowadzany metodą Maddena (zmodyfikowana amputacja radykalna). Natomiast w leczeniu guzów o większych rozmiarach należy rozważyć zastosowanie metody Halsteda, nawet jeżeli w wyniku leczenia indukcyjnego uzyskano redukcję rozmiarów zmian nowotworowych (Krzemieniecki 2012).

Istotnym elementem chirurgicznego leczenia inwazyjnego raka piersi jest zabieg rekonstrukcji piersi, który powinien być dostępny dla każdej z pacjentek poddawanych mastektomii (Jassem 2011).

U wszystkich pacjentek poddanych zabiegowi częściowego usunięcia piersi (BCT) należy zastosować uzupełniającą radioterapię pooperacyjną w dawce głównej i dodatkowej (*boost*), aplikowaną w miejscu łoża wyciętego guza. W przypadku pacjentek po mastektomii, wskazaniami do wprowadzenia uzupełniającej radioterapii jest obecność co najmniej 4 przerzutów w węzłach chłonnych i dodatnich marginesów chirurgicznych mniejszych niż 1 mm. Dodatkowo radioterapię stosuje się bezwzględnie u pacjentek z guzem większym niż 5 cm (Jassem 2011).

Ponadto na podstawie oceny ryzyka wystąpienia miejscowej wznowy lub przerzutów nowotworu po leczeniu chirurgicznym (nawrót choroby związany z wcześniejszą obecnością mikroprzerzutów) należy rozważyć uzupełniające (adjuwantowe) leczenie systemowe, jednak nie później niż po upływie 3 miesięcy od przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (Jassem 2011, Soter 2011). Metoda leczenia adjuwantowego powinna być wybrana w oparciu o podtyp immunohistochemiczny (IHC) raka (Jassem 2011). W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące kryteriów wyboru leczenia raka naciekającego w zależności oznaczeń w metodzie IHC.

Tabela 9. Kryteria wyboru uzupełniającej terapii systemowej w leczeniu inwazyjnego raka piersi (Jassem 2011).

Podtyp raka piersi		Leczenie	Uwagi
Luminalny A		HTH	lub chemioterapia w nielicznych przypadkach (masywne zajęcie węzłów lub inne czynniki ryzyka)
Luminalny B	HER2-	HTH ± CTH	chemioterapię należy wybierać na podstawie indywidualnej oceny ryzyka i preferencji pacjentki
	HER2+	CTH + HTH + T	brak danych o leczeniu bez udziału chemioterapii
HER2+ Nieluminalny		CTH + T	możliwość zastosowania wyłącznie obserwacji u chorych z rakiem w stopniu pT1aN0
Potrójnie ujemny (przewodowy)		CTH	-
Specjalne typy histologiczne	ER <sup>+</sup> <sup>1</sup>	HTH	-
	ER <sup>-</sup> <sup>2</sup>	CTH	możliwość rezygnacji z chemioterapii u pacjentek z rakiem rdzeniastym

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
--------------------	----------	-------

i gruczołowo-torbielowatym i cechą N0

<sup>1</sup>	rak sitowaty, cewkowy, śluzowy;
<sup>2</sup>	rak apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowy, metaplastyczny;
T	trastuzumab;
HTH	hormonoterapia;
CTH	chemioterapia.

Wybór uzupełniającej hormonoterapii w większości przypadków zależy od wieku i stanu menopauzalnego chorej (*Jassem 2011*). W ramach HTH dostępne są następujące leki:

- tamoksyfen (niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego) w dawce 20 mg/dobę; zalecany okres leczenia powinien wynosić 5 lat;
- niesteroidowe inhibitory aromatazy: anastrozol lub letrozol, odpowiednio w dawkach 1 i 2,5 mg/dobę;
- steroidowe inhibitory aromatazy: eksemestan w dawce 25 mg/dobę;
- leki z grupy agonistów GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) podawane w celu supresji czynności jajników: goserelina w dawce 3,6 mg co 28 dni lub leuprorelina w dawce 11,25 mg co 3 miesiące (*Jassem 2011*).

Inhibitory aromatazy można podawać wyłącznie pacjentkom po menopauzie z przeciwwskazaniami do terapii tamoksyfenem (u chorych < 60. r. ż., u których menopauza wystąpiła w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem terapii, należy zweryfikować stan hormonalny). Należy podkreślić, że zastosowanie leków z tej grupy powinno być konsultowane indywidualnie po przedstawieniu chorej możliwych działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa długookresowej terapii inhibitorami aromatazy nie jest obecnie poznany. Jednakże, z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo złamań i wystąpienia osteoporozy, wskazuje się na konieczność oceny gęstości mineralnej kości (BMD, z ang. *Bone Mineral Density*) jeszcze przed rozpoczęciem ich podawania, a następnie co 12 miesięcy w trakcie leczenia. Dodatkowo w trakcie terapii należy obserwować poziom wapnia i witaminy D<sub>3</sub> w surowicy (*Jassem 2011*).

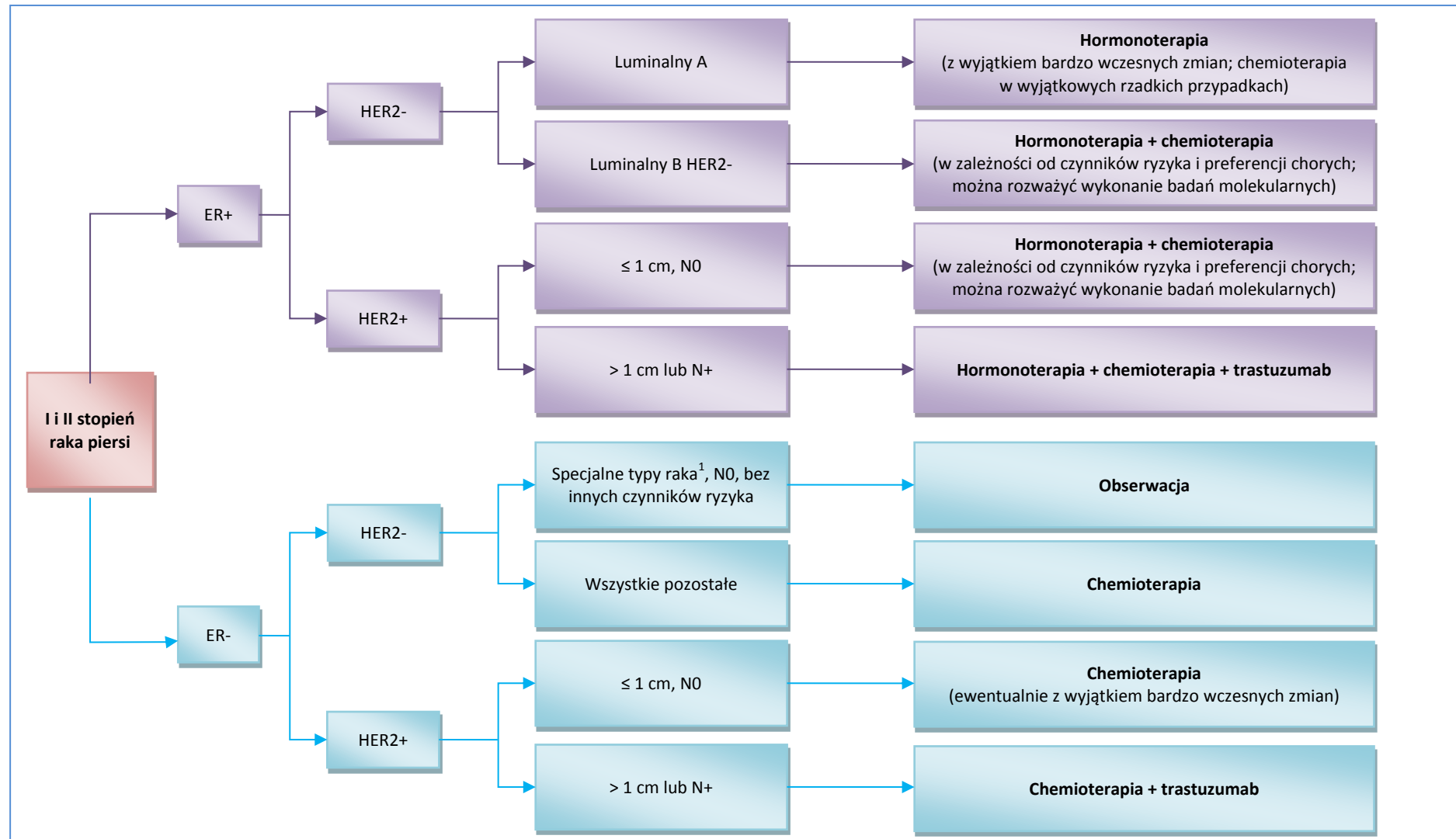
W przypadku chorych ze wskazaniami do **adjuwantowej chemioterapii** stosuje się schematy wielolekowe, zwykle z udziałem **antracyklin lub antracyklin i leków z grupy taksanów** (u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych i innymi czynnikami ryzyka nawrotu choroby). Zaleca się, aby okres jej podawania nie był dłuższy niż 4 do 6 miesięcy (lub 6 cykli). Natomiast w przypadku chorych z rakiem piersi HER2+, średnicą komponentu inwazyjnego > 1 cm lub przerzutami w pachowych węzłach chłonnych, chemioterapię należy skojarzyć z podawaniem trastuzumabu (w przypadku stosowania antracyklin podawanie trastuzumabu należy rozpocząć po zakończeniu ich podawania). Lek ten moż-



na podawać w dawce nasycającej 8 mg/ mc., a następnie podtrzymującej 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie (lub w schemacie odpowiednio 6 i 4 mg/kg mc. co tydzień) przez okres 1 roku lub do momentu nawrotu choroby. Z uwagi na kardiotoksyczne działanie trastuzumabu, w trakcie terapii i po jej zakończeniu należy regularnie monitorować czynność serca (*Jassem 2011*).

Na poniższym wykresie zamieszczono w sposób schematyczny podsumowanie zasad postępowania w leczeniu uzupełniającym I i II stadium raka piersi.

Wykres 3. Schemat postępowania w uzupełniającej terapii systemowej w leczeniu inwazyjnego raka piersi (Jassem 2011).



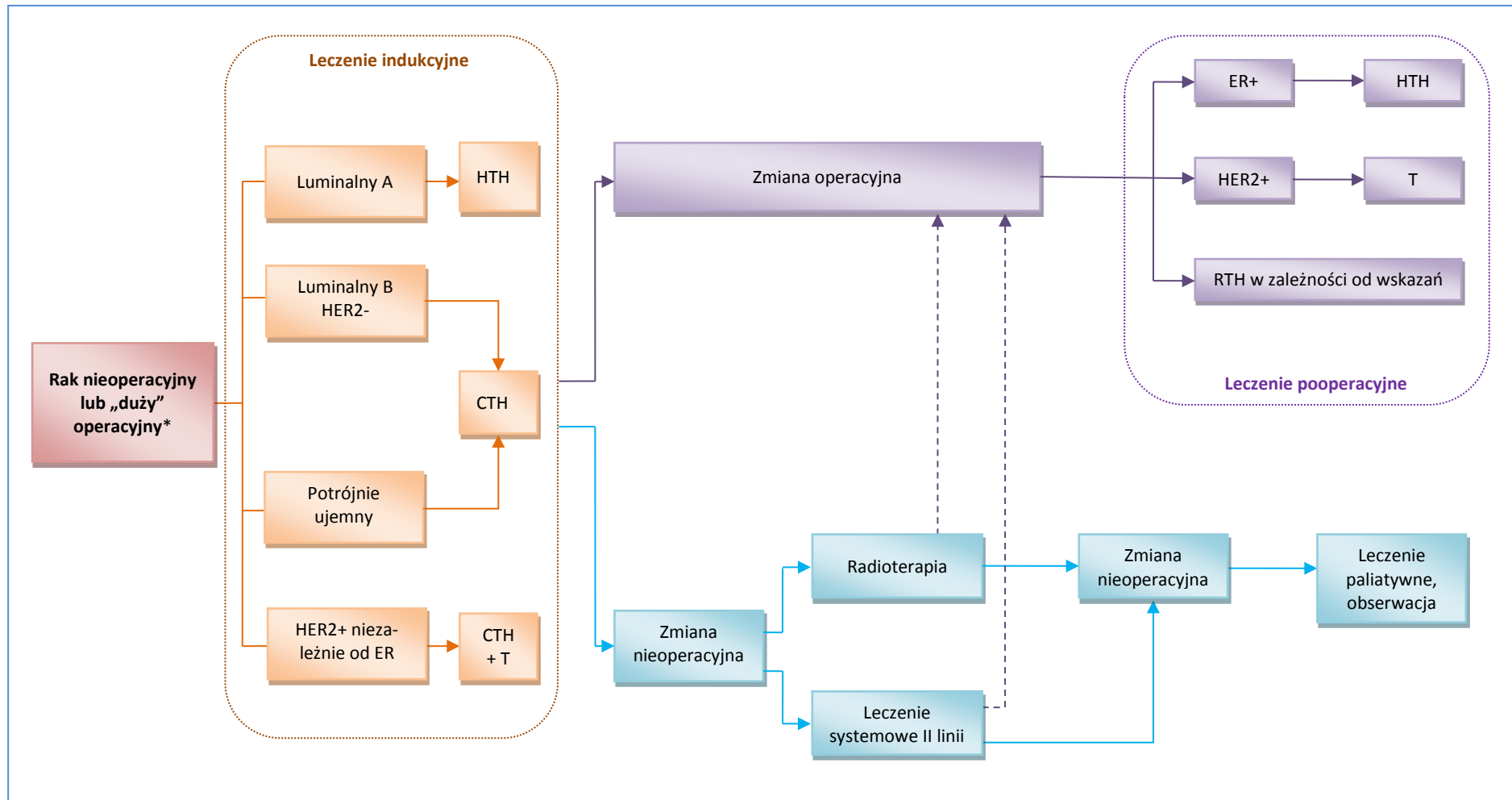
<sup>1</sup> śluzowo-torbielowaty, apokrynowy, rdzeniasty.

### 1.2.1.7.3 Rak miejscowo zaawansowany (stopień III)

Miejscowo zaawansowany rak piersi obejmuje przypadki o zróżnicowanym przebiegu i objawach klinicznych (*Tarkowski 2011a*). Według klasyfikacji TNM dotyczy on zarówno pacjentek z pierwotnie operacyjnym (T3N0-1), jak i tych z nieoperacyjnym (T4N0-2, raka zapalny lub każde TN2M0) guzem piersi, bez obecności przerzutów w narządach odległych (*Jassem 2011, Tarkowski 2011a*).

W leczeniu III stopnia zaawansowania raka piersi uwzględnia się zarówno miejscowe metody chirurgiczne, jak również radioterapię oraz leczenie systemowe (*Tarkowski 2011a*). Na poniższym wykresie przedstawiano schemat postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanym raku piersi.

Wykres 4. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (Jassem 2011).



\* niekwalifikujący się do BCT;

HTH hormonoterapia;

T trastuzumab;

CTH chemioterapia;

RTH radioterapia.

Obecnie w większości przypadków leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi należy rozpocząć od indukcyjnej chemioterapii (neoadjuwantowej). Założeniem tego leczenia jest uzyskanie remisji guza, pozwalającej na bezpieczne przeprowadzenie zabiegu usunięcia piersi wraz z pachowymi węzłami chłonnymi. Zastosowanie leczenia radykalnego może być pierwotną metodą terapii jedynie u części chorych w stadium T3N0-1M0. Natomiast guzy nieodpowiadające na wspomniane leczenie indukcyjne należy poddać napromienieniu. Radioterapia jest postępowaniem z wyboru również w przypadku raka w stopniu zaawansowania IIIC. Alternatywnym rozwiązaniem może być zastosowanie II linii leczenia systemowego. Jednakże u większości pacjentek metoda ta okazuje się nieskuteczna, ponieważ nie dochodzi do remisji patologicznej guza. W takich przypadkach stosuje się terapię paliatywną wraz obserwacją chorej (*Jassem 2011, Tarkowski 2011a*).

Chemioterapię indukcyjną należy podawać przez 3 do 6 cykli, w zależności od uzyskiwanej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Możliwe do zastosowania schematy lekowe są podobne jak w przypadku chemioterapii pooperacyjnej, przy czym większą skuteczność kliniczną uzyskuje się w wyniku skojarzenia antracyklin z taksoidami. Dodatkowo, jeżeli u chorego stwierdzono nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2, to wraz z chemioterapią należy zastosować trastuzumab. Natomiast u kobiet po menopauzie, których guzy wykazują nadekspresję receptorów ER i PgR, w ramach leczenia indukcyjnego można zastosować hormonoterapię. Optymalna długość tego leczenia powinna wynosić wówczas 6 miesięcy (*Jassem 2011*).

Po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego należy rozpocząć uzupełniające leczenie systemowe, uwzględniając w szczególności status ekspresji receptorów hormonalnych, stan receptora HER2 oraz skuteczność wcześniejszej terapii indukcyjnej. Długość okresu chemioterapii w ramach leczenia pooperacyjnego powinna być ustalona tak, aby po uwzględnieniu liczby cykli wcześniejszej (indukcyjnej) chemioterapii, nie był on dłuższy niż 6 do 8 cykli. Ponadto uzasadnione jest ponowne zastosowanie schematu chemioterapii w wyniku którego uzyskano remisję guza. Podobnie jak w przypadku leczenia indukcyjnego, u chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych należy zastosować uzupełniającą hormonoterapię przez okres 5 lat, a w przypadku nadekspresji/amplifikacji HER2 – 12-miesięczną monoterapię trastuzumabem (*Jassem 2011*).

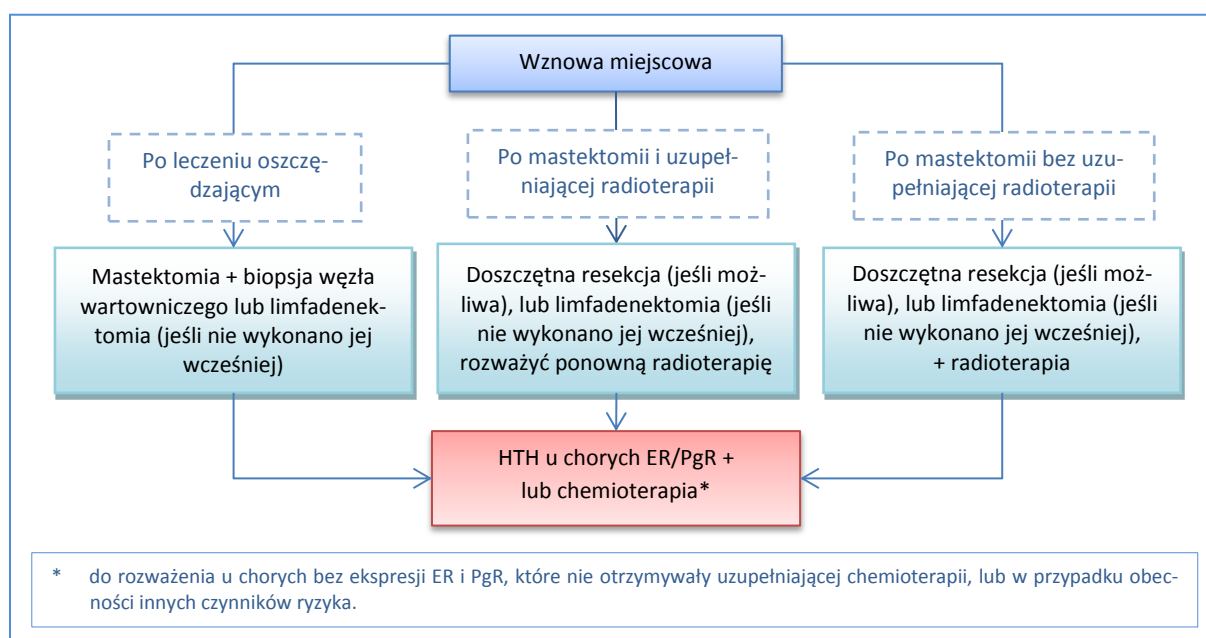
Należy podkreślić, że rokowania w III stopniu raka piersi są gorsze niż w przypadku wczesnych zmian nowotworowych. Ryzyko wystąpienia lokalnej lub regionalnej wznowy nowotworu jest wysokie, a chorzy uzyskują krótszy czas przeżycia czy okres wolny od nawrotu (wznowy) choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) (*Tarkowski 2011a*). Z tego względu na podstawie oceny indywidualnych czynni-

ków ryzyka nawrotu, w ramach leczenia uzupełniającego należy stosować radioterapię z naświetlaniem ściany klatki piersiowej z częścią nadobojczykową (Jassem 2011).

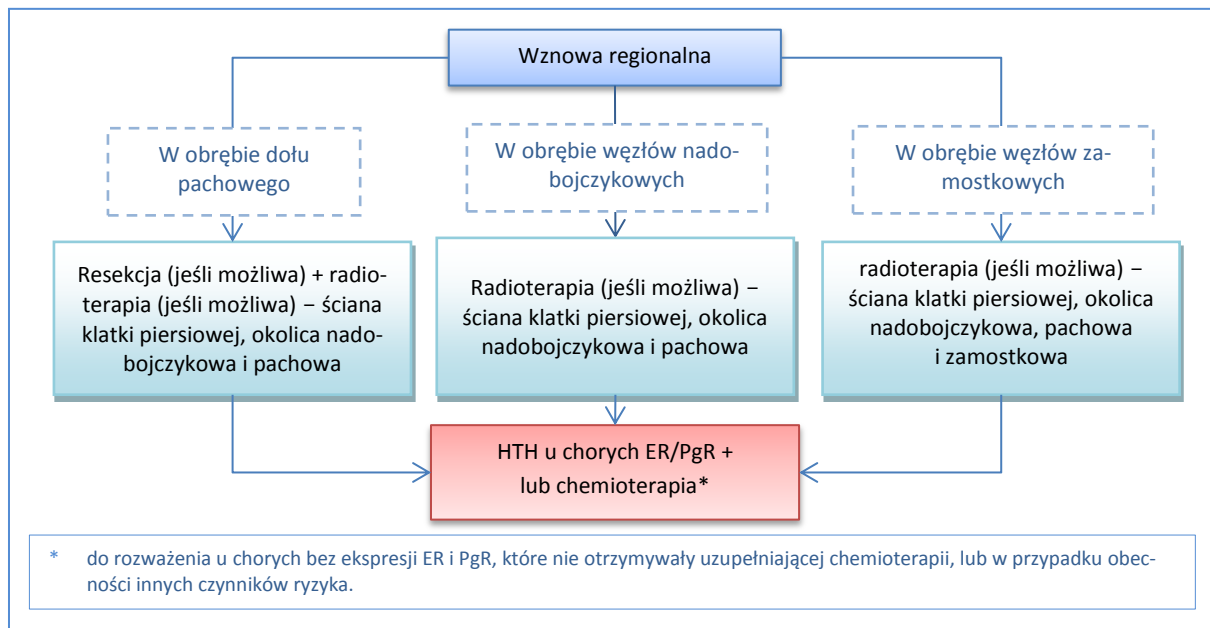
W grupie pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym, **ze wznową miejscową lub regionalną** (rozumianą jako wykrycie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych), leczenie obejmować może metody chirurgiczne (stosowane samodzielnie lub w połączeniu z radioterapią). W obydwu sytuacjach, jeżeli wznowie miejscowej lub regionalnej towarzyszy ekspresja ER/PgR, zastosować można uzupełniającą hormonoterapię (HTH) (Jassem 2011).

Postępowanie w przypadku wznowy miejscowej oraz regionalnej podsumowują poniższe wykresy.

Wykres 5. Schemat postępowania u chorych z miejscowym nawrotem (Jassem 2011).



Wykres 6. Schemat postępowania u chorych ze wznową regionalną (Jassem 2011).

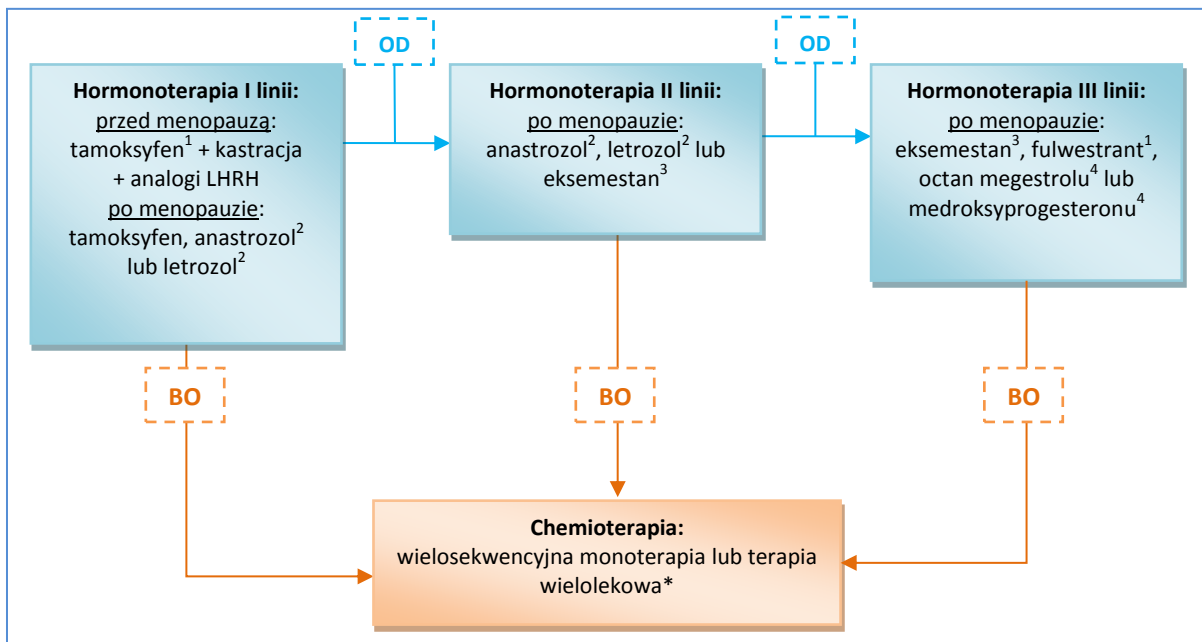


#### 1.2.1.7.4 Uogólniony rak piersi (stopień IV)

Uogólniony rak piersi dotyczy pacjentek ze stwierdzonymi przerzutami odległymi zarówno pierwotnymi, jak i wtórnymi (występującymi pomimo wcześniejszej terapii). Jego leczenie polega głównie na poprawie jakości życia pacjentek i zmniejszeniu stopnia odczuwanego bólu (terapia paliatywna) (Jassem 2011). Istotne jest również uzyskanie możliwie najdłuższego czasu przeżycia i okresu wolnego od progresji choroby (Ekiert 2011). W wyborze metod leczenia rozsianego raka piersi należy uwzględnić szereg czynników kliniczno-patologicznych, spośród których (podobnie jak w przypadku wcześniejszych stadiów zaawansowania choroby) istotną rolę odgrywa nadekspresja receptorów hormonalnych i stan receptora HER2. Ponadto uwzględnia się szybkość postępowania choroby nowotworowej, rodzaj i skuteczność wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego oraz objętość i umiejscowienie zmian i przerzutów nowotworowych. Istotne znaczenie ma również wiek i stan menopauzalny pacjentki (Jassem 2011).

W przypadku pacjentek po menopauzie z guzami ER/PgR+ w pierwszej kolejności należy zastosować leczenie hormonalne, cechujące się dobrym profilem tolerancji i wysoką skutecznością kliniczną, szczególnie u chorych, u których wystąpił nawrót choroby (i z przerzutami wyłącznie w węzłach chłonnych, kościach, tkankach miękkich) pomimo co najmniej 2-letniego leczenia uzupełniającego (Ekiert 2011). Efektywne klinicznie jest zastosowanie schematu leczenia sekwencyjnego, składającego się z kilku linii hormonoterapii (Jassem 2011). Szczegóły dotyczące tego leczenia przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Sekwencyjne leczenie hormonalne uogólnionego raka piersi ER/PgR+ (Jassem 2011).



- \* w zależności od oceny stanu klinicznego pacjentki;
- <sup>1</sup> antyestrogen;
- <sup>2</sup> niesteroidowe inhibitory aromatazy;
- <sup>3</sup> steroidowy inhibitor aromatazy;
- <sup>4</sup> gestageny;
- OD odpowiedź obiektywna lub długookresowa stabilna choroba;
- BO brak odpowiedzi.

Założeniem wdrożenia kolejnych linii hormonoterapii (II i III) jest początkowe uzyskanie obiektywnej odpowiedzi (lub długookresowej stabilnej choroby), a następnie wystąpienie progresji choroby. Odpowiedź należy oceniać co 2-3 miesiące w trakcie leczenia. Natomiast jej brak jest wskazaniem do chemioterapii. Ponadto w ramach jednej linii nie zaleca się kojarzenia dwóch lub większej liczby leków hormonalnych. Wyjątkiem jest leczenie pierwszego rzutu pacjentek przed menopauzą, w którym możliwe jest skojarzenie tamoksyfenu z analogami LHRH lub kastracją, z uwagi na relatywnie większą skuteczność kliniczną (Jassem 2011).

Pacjentkom po menopauzie w pierwszym rzucie należy podawać tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy – anastrozol lub letrozol (Jassem 2011). W II linii leczenia paliatywnego, jeżeli wcześniej podawano tamoksyfen, należy zastosować eksemestan, natomiast w pozostałych przypadkach można kontynuować leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (Ekiert 2011). Leczenie III linii należy prowadzić z zastosowaniem steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestan), inhibitorów receptorów estrogenowych (fulwestrant) lub leków z grupy gestagenów, tj. megestrolu lub medroksyprogesteronu (Ekiert 2011, Jassem 2011).

Ponadto stosowanie inhibitorów aromatazy (steroidowych lub niesteroidowych) jest uzasadnione u pacjentek, u których:



- wystąpił nawrót choroby po około 12 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego tamoksyfenem;
- w ramach leczenia uzupełniającego lub paliatywnego nie podawano tamoksyfenu z powodu przeciwwskazań (zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie lub przerost błony śluzowej macicy) lub innych (Jassem 2011).

U chorych z guzem bez ekspresji receptorów hormonalnych, lub u których występuje masywne zajęcie narządów mięszowych, przerzuty do OUN, objawy o dużym nasileniu z powodu przerzutów lub zapalenie naczyń chłonnych o podłożu nowotworowym (*lymphangitis carcinomatosa*), leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Należy podkreślić, że nie istnieje standard postępowania w wyborze schematu takiego leczenia. Uwzględniając stan kliniczny chorej można rozważyć zastosowanie wielosekwencyjnej monoterapii lub skojarzenie wielu leków. Uzyskanie zadowalającej skuteczności klinicznej i akceptowalnego profilu toksyczności chemioterapii, jest przesłanką do wdrożenia II linii takiego leczenia. Skuteczność chemioterapii należy oceniać co 2-3 cykle (Ekiert 2011, Jassem 2011). Natomiast zastosowanie kolejnych linii – jest uzasadnione wyłącznie u pacjentek uzyskujących utrzymującą się odpowiedź obiektywną lub stabilną chorobę, bez istotnych klinicznie działań niepożądanych (Jassem 2011). Szczegółowe zestawienie leków i schematów ich podawania w ramach chemioterapii I i II rzutu stosowanych w leczeniu uogólnionego raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Schematy chemioterapii stosowane w uogólnionym raku piersi (Jassem 2011).

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia <sup>1</sup>	Dawkowanie	Częstość podawania
I linia	AC	dokсорubicyna cyklofosfamid	60 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 600 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	EC	epirubicyna cyklofosfamid	75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 600 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	FAC	fluorouracyl <sup>4</sup> dokсорubicyna cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	FEC	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 75-100 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	CMF	cyklofosfamid <sup>4</sup> metotreksat fluorouracyl	100 mg/m <sup>2</sup> w 1-14. dniu 40 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu 600 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 28 dni
	AT	dokсорubicyna docetaksel <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	AP	dokсорubicyna paklitaksel <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 220 mg/m <sup>2</sup> w 2. dniu	co 21 dni
	DOX	dokсорubicyna	20 (lub 60-75) mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 7 (lub 21) dni

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia <sup>1</sup>	Dawkowanie	Częstość podawania	
II linia		pegylowana doksorubicyna liposomalna	50 (lub 60-75) mg/m <sup>2</sup>	co 28 (lub 21) dni	
	NA	winorelbina doksorubicyna	25 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu 50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu lub 25-30 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 21 dni	
	NF	winorelbina winorelbina fluorouracyl	25 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu 25 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 6. dniu 500 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	750 mg/m <sup>2</sup> w 1-5. dniu	co 21 dni
		fluorouracyl			
		kapecytabina <sup>4</sup>	950 mg/m <sup>2</sup> /2 × dziennie w 1-14. dniu		
	DC	docetaksel kapecytabina <sup>4</sup>	75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 950 mg/m <sup>2</sup> /2 × dzień w 1-14. dniu		co 21 dni
	PG	paklitaksel gemcytabina	175 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 1250 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu		co 21 dni
	KG	karboplatyna gemcytabina	AUC2 w 1. i 8. dniu 1000 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu		co 21 dni
	PXL	paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup>		co 7 dni
	DXL	docetaksel	60-100 mg/m <sup>2</sup>		co 21 dni
	Kapecytabina	kapecytabina <sup>4</sup>	2500 mg/m <sup>2</sup> (2 × 1250 mg) w 1-14. dniu		co 21 dni
	VRB	winorelbina	25-30 mg/m <sup>2</sup> lub 60-80 mg/m <sup>2</sup> doustnie		co 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 × tydz.

<sup>1</sup> leki podawane we wlewie dożylnym

<sup>2</sup> wlew 1-godzinny;

<sup>3</sup> wlew 3-godzinny;

<sup>4</sup> doustnie.

Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się w wyniku terapii antracyklinami – doksorubicyną i epirubicyną (w szczególności u chorych wcześniej nieleczonych) lub lekami z grupy taksanów (paklitaksel, docetaksel), w przypadku których obserwuje się najwyższe odsetki odpowiedzi obiektywnej. Natomiast u chorych z nawrotem choroby, występującym pomimo co najmniej 12-miesięcznej terapii uzupełniającej z udziałem wyżej wspomnianych grup leków, należy rozważyć reterapię (Ekiert 2011).

Stwierdzenie nadekspresji białka lub amplifikacji genu HER2 u chorych z rakiem w stadium uogólnienia jest wskazaniem do skojarzenia chemioterapii lub hormonoterapii z leczeniem anty-HER2 (trastuzumab lub lapatynib). Należy podkreślić, że w przypadku chorych z brakiem nadekspresji receptorów ER/PgR, u których nie występują masywne przerzuty do narządów mięszowych, alternatywą jest monoterapia trastuzumabem (Jassem 2011). Szczegóły dotyczące leków stosowanych w praktyce klinicznej jako skojarzenie z chemo- lub hormonoterapią uogólnionego raka piersi HER2+ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Leki stosowane jako skojarzenie do terapii uogólnionego raka piersi HER2+ (Ekiert 2011, Jassem 2011).

Lek	Mechanizm działania	Schemat dawkowania	Leczenie skojarzone	
			hormonoterapia	chemioterapia
Trastuzumab	rekombinowane przeciwciało monoklonalne klasy IgE1	takie jak w leczeniu uzupełniającym I i II stadium raka piersi.	I linia: anastrozol	cisplatyna, karboplatyna, winorelbina, etopozyd, paklitaksel, winblastyna
Lapatynib	inhibitor kinaz receptorów EGFR (HER1 i HER2)	skojarzenie z chemioterapią: 1,25 g/dobę; skojarzenie z hormonoterapią: 1,5 g/dobę.	I linia: inhibitor aromatazy	kapecytabina*

\* skojarzenie podawane chorym z progresją po chemioterapii (z udziałem antracyklin, taksoidów) i trastuzumabie (w tym chorzy otrzymujący te leki w ramach leczenia uzupełniającego).

Skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem lub lapatynibem skutkuje wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji nowotworu. Chorzy otrzymujący trastuzumab odnoszą także korzyść w postaci dłuższego czasu przeżycia całkowitego (Ekiert 2011).

Częstym zaburzeniem metabolicznym, związanym z przebiegiem uogólnionego raka piersi jest hiperkalcemia, czyli osoczowe stężenie jonów  $Ca^{2+} > 2,75$  mmol/l (Ekiert 2011). W terapii paliatywnej raka piersi z przerzutami do układu kostnego w celu leczenia hiperkalcemii podaje się bisfosfoniany w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Terapia ta redukuje stopień nasilenia bólu i ogranicza dalszy rozsiew nowotworu do kości, jak również przyczynia się do poprawy jakości życia chorych. Podawanie bisfosfonianów jest uzasadnione u chorych z objawami ostrej hiperkalcemii (stężenie  $Ca^{2+} > 3$  mmol/l) lub w przypadku obecności przerzutów osteolitycznych. Natomiast głównym przeciwwskazaniem ich stosowania jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny  $> 3,0$  mg/dl) (Jassem 2011). Najczęściej stosowanymi bisfosfonianami są pamidronian, klodronian i zoledronian, przy czym w celu redukcji ryzyka powikłań kostnych można stosować również denosumab (Ekiert 2011, Jassem 2011).

W leczeniu paliatywnym uogólnionego raka piersi stosuje się także metody miejscowe w postaci radioterapii i zabiegów chirurgicznych. Miejscowa radioterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku:

- nieoperacyjnych wznów miejscowych i regionalnych;
- nieoperacyjnych przerzutów do OUN;
- bolesnych przerzutów do układu kostnego, w tym przerzutów z wysokim ryzykiem złamania, zlokalizowanych w podporowych jego odcinkach;
- zespołów uciskowych o różnej lokalizacji.

Z kolei metody chirurgiczne polegają głównie na zmniejszeniu stopnia bólu, odczuwanego przez chorego i obejmują zabiegi wycięcia m.in. owrzodzonych zmian czy pojedynczych ognisk przerzutów do OUN lub płuc, przetoki przewodu pokarmowego lub toraskopowej pleurodezy w przypadku wysięku do jamy opłucnej (*Jassem 2011*).

#### **1.2.1.8 Obserwacja i rehabilitacja**

Prowadzenie regularnej obserwacji chorych po zakończeniu leczenia jest istotne z punktu widzenia wczesnego wykrycia miejscowej lub regionalnej wznowy raka piersi. Ponadto celem obserwacji jest diagnozowanie, w szczególności późnych, działań niepożądanych przyjmowanych leków. Zwraca się również uwagę na rehabilitację chorego ukierunkowaną na poprawę zdrowia psychicznego i społecznego, a także na rehabilitację fizyczną metodami fizjoterapii na różnych etapach leczenia. Celem tej ostatniej powinno być zmniejszenie ryzyka wystąpienia wtórnych obrzęków limfatycznych kończyn po stronie operowanej (lub w przypadku ich wystąpienia – stosowanie terapii zachowawczej), przywrócenie sprawności w okolicy pasa barkowego u pacjentek po przebytej operacji chirurgicznej czy prewencja z terapią zachowawczą wad postawy związanych z mastektomią (*Jassem 2011*).

### 1.3 Opis projektu programu terapeutycznego (lekowego)

[Redacted text block containing the description of the therapeutic program]



## 1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej oraz ekonomicznej

Charakterystyka Produktu Leczniczego Halaven definiuje grupę chorych, u których można zastosować erybulinę jako populację pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania (*ChPL Halaven 2012*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jako zasadne wydaje się zdefiniowanie populacji docelowej dla niniejszej analizy jako grupy chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin, taksanów [REDACTED], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

## 1.5 Opis ocenianej interwencji – Halaven®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 czerwca 2012 roku (*ChPL Halaven 2012*).

### 1.5.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Eisai Europe Ltd European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield Hertfordshire AL10 9SN, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/678/001-002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 17 marca 2011 roku.

### 1.5.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki przeciwnowotworowe.

### 1.5.3 Kod ATC

L01XX41

### 1.5.4 Dostępne preparaty

Halaven 0,44 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.

### 1.5.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Produkt Halaven (mezylan erybuliny) to niebędący pochodną taksanową inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych.

Erybulina jest strukturalnie uproszczonym syntetycznym analogiem halichondryny B, naturalnej substancji wyizolowanej z gąbek morskich *Halichondria okadaei*.

Erybulina hamuje fazę wzrostu mikrotubul bez wpływu na fazę skracania oraz rozdziela tubulinę w nieproduktywne agregaty. Erybulina działa poprzez mechanizm antymitotyczny bazujący na tubulinie, prowadzący do blokady cyklu komórkowego w fazie G2/M, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się blokady mitozy.



## Dystrybucja

Farmakokinetyka erybuliny charakteryzuje się fazą szybkiej dystrybucji, po której następuje wydłużona faza wydalania, ze średnim końcowym czasem półtrwania około 40 h. Erybulina ma dużą objętość dystrybucji (średnia w zakresie 43 do 114 l/m<sup>2</sup>).

Erybulina słabo wiąże się z białkami osocza. Wiązanie erybuliny (100-1000 ng/ml) z białkami osocza wynosi od 49% do 65% w ludzkim osoczu.

## Metabolizm

Po podaniu pacjentom erybuliny znaczonej izotopem węgla <sup>14</sup>C, w krążeniu występowała głównie erybulina w formie niezmienionej. Stężenie metabolitu poniżej 0,6% substancji wyjściowej potwierdza brak ważniejszych metabolitów erybuliny u ludzi.

## Eliminacja

Erybulina ma małą wartość klirensu (średnio w zakresie od 1,16 do 2,42 l/h/m<sup>2</sup>). Podczas dawkowania raz na tydzień nie obserwowano kumulacji erybuliny, która miałaby znaczenie w praktyce klinicznej.

W zakresie dawek erybuliny od 0,22 do 3,53 mg/m<sup>2</sup>, właściwości farmakokinetyczne nie są zależne ani od dawki ani od czasu.

Erybulina jest eliminowana głównie na drodze wydalania żółciowego. Dotychczas nie poznano białka transportującego, które bierze udział w wydalaniu erybuliny. Badania niekliniczne wskazują, że erybulina jest transportowana przez glikoproteinę P. Nie wiadomo jednak, czy glikoproteina P uczestniczy w wydalaniu żółciowym erybuliny.

Po podaniu pacjentom erybuliny znakowanej izotopem węgla <sup>14</sup>C około 82% dawki wydalone było z kałem i 9% z moczem, co wskazuje, że klirens nerkowy nie jest znaczącą drogą wydalania erybuliny.

Większość radioaktywności w kale i moczu stanowiła erybulina w postaci niezmienionej.

## Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu oceniano farmakokinetykę erybuliny u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh, n = 7) i umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh, n = 4) zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi przerzutami do wątroby. W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby

(n = 6), ekspozycja na erybulinę wzrastała 1,8- oraz 3-krotnie u pacjentów odpowiednio z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Podanie produktu Halaven pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 0,97 mg/m<sup>2</sup> pc. i pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 0,62 mg/m<sup>2</sup> pc., powodowało nieco wyższą ekspozycję niż po dawce 1,23 mg/m<sup>2</sup> pc. u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu Halaven u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z powodu marskości wątroby.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Badanie z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia wykazało, że ekspozycja na erybulinę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od  $\geq 40$  do 59 ml/min, n = 6) była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast ekspozycja u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min, n = 4) była zwiększona o 75%.

### **1.5.6 Wskazania**

Monoterapia produktem Halaven wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Poprzednio stosowane leczenie powinno obejmować substancję z grupy antracyklin oraz taksanów, chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

### **1.5.7 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Halaven należy podawać w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej, wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu cytotoksycznych produktów leczniczych.

#### **Dawkowanie**

Zalecana dawka erybuliny w postaci gotowego do użycia roztworu wynosi 1,23 mg/m<sup>2</sup> pc., którą należy podać dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

## Uwaga

Zalecana w UE dawka odnosi się do części zasadowej substancji czynnej (erybuliny). Wyliczenie indywidualnej dawki, jaką należy podać pacjentowi należy przeprowadzić w oparciu o moc gotowego do użycia roztworu zawierającego 0,44 mg/ml erybuliny oraz zalecaną dawkę wynoszącą 1,23 mg/m<sup>2</sup>.

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki przedstawione są również jako dawka erybuliny, jaką należy podać w oparciu o moc gotowego do użycia roztworu.

W zasadniczym badaniu *EMBRACE*, odpowiadającej jemu publikacji oraz w niektórych innych regionach np. w USA i Szwajcarii, zalecana dawka wyrażona jest w oparciu o formę soli (mezylian erybuliny).

U pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych, w tym kortykosteroidów.

## Opóźnienie podania dawki w trakcie leczenia

W poniższych przypadkach podanie produktu Halaven należy wstrzymać w 1. i 8. dniu:

- całkowita liczba neutrofilów  $< 1 \times 10^9/l$
- płytki krwi  $< 75 \times 10^9/l$
- toksyczność niehematologiczna 3. lub 4. stopnia.

## Zmniejszenie dawki w trakcie leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w trakcie leczenia.

Tabela 12. Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki leku Halaven.

Działanie niepożądane, które wystąpiło po poprzednim podaniu produktu Halaven	Zalecana dawka erybuliny
<b>Hematologiczne</b>	
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ) $< 0,5 \times 10^9/l$ , z gorączką lub zakażeniem	0,97 mg/m <sup>2</sup> pc.
Neutropenia o wartości ANC $< 1 \times 10^9/l$ , z gorączką lub zakażeniem	
Trombocytopenia z liczbą płytek krwi $< 25 \times 10^9/l$	
Trombocytopenia z liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ z krwotokiem lub wymagająca transfuzji krwi lub płytek krwi	
<b>Niehematologiczne</b>	
Jakakolwiek reakcja 3. lub 4. stopnia w poprzednim cyklu	0,97 mg/m <sup>2</sup> pc.

Działanie niepożądane, które wystąpiło po poprzednim podaniu produktu Halaven	Zalecana dawka erybuliny
<b>Nawrót któregokolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych – hematologicznych lub niehematologicznych</b>	
Pomimo zmniejszenia dawki do 0,97 mg/m <sup>2</sup> pc.	0,62 mg/m <sup>2</sup> pc.
Pomimo zmniejszenia dawki do 0,67 mg/m <sup>2</sup> pc.	Rozważyć przerwanie leczenia

Nie należy ponownie zwiększać dawki erybuliny po jej zmniejszeniu.

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

#### ***Zaburzenia czynności wątroby spowodowane przerzutami***

Zalecana dawka erybuliny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) wynosi 0,97 mg/m<sup>2</sup> pc. podane dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka erybuliny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) wynosi 0,62 mg/m<sup>2</sup> pc. podane dożylnie w ciągu 2 do 5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu Halaven w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh), należy się jednak spodziewać, że w przypadku stosowania erybuliny u takich pacjentów konieczne jest większe zmniejszenie dawki.

#### ***Zaburzenia czynności wątroby spowodowane marskością wątroby***

Nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów. Dawki wymienione powyżej mogą być stosowane w łagodnym i umiarkowanym zaburzeniu czynności, zaleca się jednak ścisłą kontrolę, ponieważ może zająć konieczność ponownego dostosowania dawkowania.

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min) może zająć konieczność zmniejszenia dawki. Dotychczas nie ustalono optymalnej dawki dla tej grupy pacjentów. Zaleca się ostrożność i ścisłą kontrolę. Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania w zależności od wieku pacjenta.

## **Dzieci i młodzież**

Stosowanie produktu Halaven we wskazaniu rak piersi nie dotyczy dzieci i młodzieży.

## **Sposób podawania**

Dawkę można rozcieńczyć w objętości do 100 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu, 9 mg/ml (0,9%). Nie należy rozcieńczać w 5% roztworze glukozy do wlewów. Przed podaniem produktu leczniczego należy upewnić się czy jest odpowiedni obwodowy dostęp żylny lub drożny dostęp centralny żylny. Brak dowodów na powodowanie pęcherzy lub działanie drażniące mezylanu erybuliny. W przypadku wynaczynienia należy prowadzić leczenie objawowe. Informacje dotyczące obchodzenia się z produktami leczniczymi cytotoksycznymi.

### **1.5.8 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią.

### **1.5.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Hematologia**

Mielosupresja jest zależna od dawki i początkowo przejawia się jako neutropenia. U wszystkich pacjentów, przed podaniem każdej dawki erybuliny, należy kontrolować morfologię krwi. Leczenie erybuliną można rozpocząć jedynie u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  oraz liczbą płytek krwi  $> 100 \times 10^9/l$ .

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u  $< 5\%$  pacjentów z rakiem piersi, leczonych erybuliną.

U pacjentów z aktywnością ALT i AST  $> 3 \times$  GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna. Chociaż dane są ograniczone, również u pacjentów ze stężeniem bilirubiny  $> 1,5 \times$  GGN częściej występowała neutropenia 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna.

Ciężką neutropenię można opanować stosując G-CSF lub lek równoważny, według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

#### **Neuropatia obwodowa**

Pacjentów należy ściśle kontrolować w kierunku wystąpienia objawów ruchowej i czuciowej neuropatii obwodowej. Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej wymaga wstrzymania podania lub zmniejszenie dawki.

W badaniach klinicznych pacjenci, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia większa niż 2. stopnia, byli wykluczeni. Natomiast u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania występowała neuropatia 1. i 2. stopnia, nie występowały częściej dodatkowe objawy lub nasilenie istniejących objawów w porównaniu do pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania nie występowała neuropatia.

#### **Wydłużenie odstępu QT**

W niekontrolowanym, otwartym badaniu EKG u 26 pacjentów obserwowano wydłużenie odstępu QT, niezależne od stężenia erybuliny, w 8. dniu, bez obserwacji wydłużenia odstępu QT w 1. dniu. W razie rozpoczęcia leczenia zaleca się kontrolę EKG u pacjentów z wrodzoną niewydolnością serca, bradyarytmiami, przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępek QT, w tym, leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III oraz u pacjentów z zaburzeniami elektrolitów. Przed rozpoczęciem podawania produktu Halaven należy skorygować niskie stężenie potasu (hipokaliemia) i magnezu (hipomagnezemia) i okresowo monitorować wartości tych elektrolitów w trakcie leczenia. Należy unikać stosowania erybuliny u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

#### **Stosowanie w połączeniu z leczeniem anty-HER2**

Brak doświadczenia w badaniach klinicznych w stosowaniu erybuliny w połączeniu z leczeniem anty-HER2.

#### **Substancje pomocnicze**

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

### **1.5.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### **Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania erybuliny u kobiet w okresie ciąży. Erybulina wykazuje działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne u szczurów. Produkt Halaven może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej konieczności i po uprzedniej dokładnej ocenie korzyści dla matki oraz ryzyka dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Halaven przez nie same lub przez ich partnerów oraz o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w czasie leczenia produktem Halaven i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erybulina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzi lub u zwierząt. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt, dlatego produktu Halaven nie wolno stosować w okresie karmienia piersią.

## Płodność

U szczurów i psów obserwowano toksyczny wpływ na jądra. Przed leczeniem mężczyźni powinni poszukać informacji na temat możliwości konserwacji nasienia, ze względu na nieodwracalną bezpłodność, którą może spowodować leczenie produktem Halaven.

### 1.5.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Erybulina jest wydalana głównie (do 70%) z żółcią. Nie jest znane białko transportowe uczestniczące w tym procesie. Całkowite zahamowanie transportu teoretycznie mogłoby powodować ponad trzykrotny wzrost stężenia erybuliny w osoczu. Nie zaleca się stosowania jednocześnie z erybuliną substancji będących inhibitorami białek transportowych w wątrobie, takich jak polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion-transporting proteins*), glikoproteina P (Pgp), białka oporności wielolekowej (MRP, ang. *multidrug resistant protein*) i inne. Do inhibitorów tego typu białek transportowych należą między innymi: cyklosporyna, rytonawir, sakwinawir, lopinawir i niektóre inne inhibitory proteazy, efawirenz, emtrycytabina, werapamil, klarytromycyna, chinina, chinidyna, dizopyramid i inne.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania erybuliny z substancjami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ponieważ leki te mogą powodować znaczne obniżenie stężenia erybuliny w osoczu.

Interakcje erybuliny z innymi lekami będącymi inhibitorami CYP3A4 nie powinny wystąpić, o ile nie są silnymi inhibitorami glikoproteiny P. Ketokonazol, będący inhibitorem CYP3A4, nie wpływał na ekspozycję na erybulinę (AUC,  $C_{max}$ ).

## Wpływ erybuliny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Erybulina może hamować CYP3A4, enzym istotny w metabolizmie leków. Wskazują na to badania *in vitro*, natomiast brak jest danych z badań *in vivo*. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie erybulinę i substancje, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz zaleca się ścisłą kontrolę pacjenta w kierunku wystąpienia objawów niepożądanych spowodowanych zwiększeniem stężenia

osoczowego substancji jednocześnie stosowanych z erybuliną. Należy unikać jednoczesnego stosowania substancji o wąskim indeksie terapeutycznym.

Erybulina w stężeniach mających zastosowanie w praktyce klinicznej nie hamuje enzymów CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ani 2E1.

#### **1.5.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Halaven może powodować takie działania niepożądane jak zmęczenie i zawroty głowy, które mogą w niewielkim lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Należy poinformować pacjenta, aby nie prowadził pojazdów i nie obsługiwał maszyn, jeżeli czuje się zmęczony lub ma zawroty głowy.

#### **1.5.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Erybulina jest w chwili obecnej refundowana jedynie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej (NFZ 28/2012).

Realizacja świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej uzależniona jest od pozytywnego zaopiniowania przez konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej wniosku skierowanego do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, a złożonego przez świadczeniodawcę (NFZ 28/2012).



## 1.6 Obecna praktyka kliniczna – leczenie zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii

### Polska Unia Onkologii

Zaawansowana choroba obejmuje zarówno stan rozsiewu (IV stadium zaawansowania klinicznego), jak również znaczny stopień zaawansowania miejscowego, uniemożliwiający leczenie chirurgiczne (stadium IIIB-IIIC).

Leczenie choroby w stanie rozsiewu (IV stadium zaawansowania klinicznego) uzależnione jest od wielu czynników, w tym od ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR) i HER-2/neu oraz od stopnia zajęcia narządów miękkich. W grupie pacjentek z **zaawansowanym procesem nowotworowym** leczenie ma charakter paliatywny, ukierunkowany głównie na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości. Zawsze u takich chorych w pierwszej kolejności rozważyć należy hormonoterapię (HTH), jako metodę lepiej tolerowaną od chemioterapii (CTH), zwłaszcza w przypadku pacjentek z ekspresją receptorów steroidowych oraz długim czasem od pierwotnego leczenia. W przypadku przerzutów do tkanek miękkich oraz kości HTH jest metodą z wyboru (*Jassem 2011*). Brak ekspresji ER/PgR, szybka progresja choroby i obecność objawowych przerzutów zlokalizowanych w narządach miękkich jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii (CTH). Odpowiedź na stosowane leczenie należy często kontrolować – w przypadku HTH co 2-3 miesiące, natomiast w przypadku CTH co 2-3 cykle (*Jassem 2011*). Zgodnie z opinią ekspertów Polskiej Unii Onkologii, w przypadkach zaawansowanego raka piersi chemioterapia II i kolejnych linii znajduje uzasadnienie jedynie u pacjentek uzyskujących pod wpływem wcześniejszego leczenia długotrwałą, obiektywną odpowiedź oraz tych, u których uzyskano długotrwałą stabilizację stanu klinicznego (*Jassem 2011*).

Szczegółowe zestawienia poszczególnych schematów chemioterapii stosowanych w drugiej linii chemioterapii zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 13. Schematy chemioterapii terapii II linii rekomendowane w uogólnionym raku piersi wg PUO (*Jassem 2011*).

Nazwa schematu	Schemat leczenia
NA	winorelbina doksorubicyna
NF	winorelbina fluorouracyl
	fluorouracyl kapecytabina (p.o.)

Nazwa schematu	Schemat leczenia
DC	docetaksel kapecytabina (p.o.)
PG	paklitaksel gemcytabina
KG	karboplatyna gemcytabina
PXL	paklitaksel
DXL	docetaksel
kapecytabina	kapecytabina (p.o.)
VRB	winorelbina

### **National Comprehensive Cancer Network**

Zgodnie z wytycznymi NCCN (wersja 3.2012) z dnia 10 września 2012 roku, w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka piersi zastosowanie znajdują chemioterapeutyki stosowane zarówno w monoterapii, jak również w złożonych schematach. W większości przypadków rekomendacje NCCN zaliczane są do kategorii 2A. Do leków preferowanych w monoterapii eksperci NCCN zaliczają antracykliny (doksorubicyna razem z jej postacią liposomalną, epirubicyna), taksany (docetaksel, paklitaksel razem z jego postacią związaną z albuminami), antymetabolity (gemcytabina, kapecytabina) oraz inne inhibitory mikrotubul (erybulina, winorelbina). Dodatkowo, w monoterapii zastosować można cyklofosfamid, mitoksantron, cisplatynę, etopozyd w jego postaci doustnej (zalecenie kategorii 2B), winblastynę, fluorouracyl oraz iksabepilon (lek obecnie bez rejestracji w krajach Unii Europejskiej). Schematy leczenia kojarzonego prezentowane przez autorów wytycznych NCCN zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 14. Schematy chemioterapii rekomendowane przez NCCN (NCCN 2012).*

Przyjęty skrót	Stosowane leki
CAF/FAC	cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl
FEC	fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid
AC	doksorubicyna, cyklofosfamid
EC	epirubicyna, cyklofosfamid
AT	doksorubicyna, docetaksel lub doksorubicyna, paklitaksel
CMF	cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl
Brak skrótu	docetaksel, kapecytabina

Przyjęty skrót	Stosowane leki
GT	gemcytabina, paklitaksel

### European Society of Clinical Oncology

W ocenie ekspertów ESMO w przypadku nawrotu choroby w grupie pacjentek chorych na raka piersi z przerzutami zastosowanie znajduje szeroki zakres chemioterapeutyków o zróżnicowanym mechanizmie działania. Wśród schematów chemioterapii, które mogą zostać wykorzystane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi autorzy cytowanych wytycznych wymieniają (Cardoso 2012):

- schematy zawierające **antracykliny**:
  - doksorubicyna lub epirubicyna w monoterapii,
  - doksorubicyna z cyklofosfamidem lub epirubicyna z cyklofosfamidem,
  - liposomalna doksorubicyna z lub bez cyklofosfamidu,
  - fluorouracyl z doksorubicyna oraz cyklofosfamidem lub fluorouracyl z epirubicyną oraz cyklofosfamidem;
- schematy zawierające **taksany**:
  - monoterapia paklitakselem,
  - monoterapia docetakselem,
  - abraksan (nab-paklitaksel),
  - antracyklina (doksorubicyna lub epirubicyna z taksanem (paklitaksel lub docetaksel),
  - docetaksel z kapecytabiną,
  - paklitaksel z gemcytabiną,
  - paklitaksel z winorelbina,
  - paklitaksel z karboplatyną;
- **nowe leki cytotoksyczne**:
  - erybulina,
  - iksabepilon (brak rejestracji EMA),
  - schematy pozbawione antracyklin,
  - cyklofosamid z metotreksatem oraz fluorouracylem (CMF),
  - schematy oparte o platynę (np. cisplatyna z 5-fluorouracylem; karboplatyna z gemcytabiną),
  - kapecytabina,
  - winorelbina,
  - kapecytabina z winorelbina,

- winorelbina z lub bez gemcytabiny,
- doustna postać cyklofosfamidu z lub bez metotreksatu (z ang. *metronomic chemotherapy*).

Należy podkreślić, że eksperci ESMO nie wskazują wśród wymienionych substancji leków, które powinny być preferencyjnie stosowane, a jedynie dostępne w danej sytuacji opcje terapeutyczne (*Cardoso 2012*).

Niemieckie wytyczne *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)* dotyczące leczenia cytotoksycznego u chorych po wcześniejszym leczeniu taksanami oraz antracyklinami wskazują następujące opcje terapeutyczne (*AGO 2012*):

- kapecytabina (zalecenie klasy 2b, siła dowodu B, ++);
- erybulina (zalecenie klasy 1b, siła dowodu B, ++);
- winorelbina (zalecenie klasy 2b, siła dowodu B, ++);
- (PEG)-liposomalna doksorubicyna (zalecenie klasy 2b, siła dowodu B, +);
- gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna (zalecenie klasy 2b, siła dowodu B, +/-);
- gemcytabina + kapecytabina (zalecenie klasy 2b, siła dowodu B, +/-);
- gemcytabina + winorelbina (zalecenie klasy 2b, siła dowodu B, +/-);
- Iksabepilon + kapecytabina (zalecenie klasy 1b, siła dowodu B, -).





## 1.8 Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania erybuliny w leczeniu raka piersi

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania erybuliny w leczeniu raka piersi przeprowadzono wyszukiwanie w obrębie stron internetowych oraz dokumentów następujących towarzystw naukowych oraz klinicznych:

- *European Society of Clinical Oncology (ESMO)*,
- *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Breast Committee*,
- *Saint Paul de Vence*,
- *Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)*,
- *Norsk Brystcancer Gruppe (NBCG)*,
- *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)*,
- *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)*,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO)*.

Wytyczne ESMO, przedstawione w publikacji *Cardoso 2012* wymieniają erybulinę wśród leków z grupy nowych inhibitorów mikrotubul, wskazując na możliwość jej zastosowania w leczeniu miejscowego nawrotu lub przerzutującego raka piersi.

Niemieckie wytyczne z listopada 2012 roku opisują erybulinę jako lek wskazany u pacjentek z rakiem piersi po wcześniejszym leczeniu taksanami oraz antracyklinami. Rekomendacji nadano siłę 1b, przy poziomie dowodu B, ++, co oznacza interwencję o korzystnym wpływie na przeżycie pacjentek, dowiedzionym w randomizowanym badaniu klinicznym (*AGO 2012*).

Francuskie rekomendacje z *Saint Paul de Vence* z listopada 2011 roku również informują o zasadności stosowania erybuliny w trzeciej linii chemioterapii raka piersi (*Brain 2011*).

Stanowisko włoskiej AIOM ze stycznia 2012 roku, w sekcji dotyczącej chemioterapii raka piersi wymienia erybulinę jako lek możliwy do zastosowania w monoterapii u pacjentek po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, w tym obejmujących antracykliny oraz taksany, o ile nie było przeciwwskazań do ich stosowania (*AIOM 2012*).

Norweskie wytyczne NBCG opublikowane w styczniu 2011 roku, wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w trzeciej linii chemioterapii wymieniają erybulinę obok kapecytabiny, wino-

relbiny oraz gemcytabiny. Wybór konkretnej substancji czynnej powinien być przeprowadzony na podstawie informacji o wcześniejszym leczeniu (*NBCG 2011*).

Holenderska komisja oceny leków CBG w sprawozdaniu za rok 2011 przedstawiła informację o dopuszczeniu erybuliny do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutującego raka piersi, po minimum dwóch liniach chemioterapii w przypadku progresji zaawansowanej postaci choroby (*CBG 2011*).

W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network*, opisanych w dokumencie z dnia 10 września 2012 roku, erybulina, obok innych leków z grup antracyklin, taksanów oraz antymetabolitów, może być stosowana w monoterapii jako chemioterapia nawrotowego lub przerzutowego raka piersi (*NCCN 2012*).

Wytyczne pozostałych cytowanych towarzystw nie odnoszą się do stosowania erybuliny, należy mieć jednak na względzie, że oceniany lek jest stosunkowo krótko dostępny (data dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej – 17 marca 2011 roku), a co za tym idzie, może zostać uwzględniony dopiero po aktualizacjach wytycznych.



### 1.9 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny erybuliny

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

## 1.10 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 1.11 Dobór punktów końcowych celem oceny porównawczej erybuliny

Rak piersi w stadiach zaawansowanych to nowotwór skrcający życie chorych, jednocześnie powodujący pogorszenie jego jakości. Leczenie zastosowane na tym etapie choroby ma na celu głównie wydłużenie i poprawę jakości życia (*Jassem 2011*). Biorąc pod uwagę powyższe informacje, za pierwszorzędowe punkty końcowe zasadnym wydaje się przyjęcie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*).

Dodatkowo należy ocenić również punkty końcowe opisujące ocenianą radiologicznie odpowiedź zmian nowotworowych na zastosowane leczenie, takie jak odpowiedź całkowita, częściowa, obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby i odpowiedź klinicznie istotna. Należy uwzględnić również jakość życia, jako parametr istotny u chorych onkologicznych w stadium choroby zaawansowanej poddawanych aktywnemu leczeniu.

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych, szczególnie takich jak leukopenia, neutropenia, neuropatia obwodowa lub zmęczenie, a także działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia oraz zgonów związanych z leczeniem.

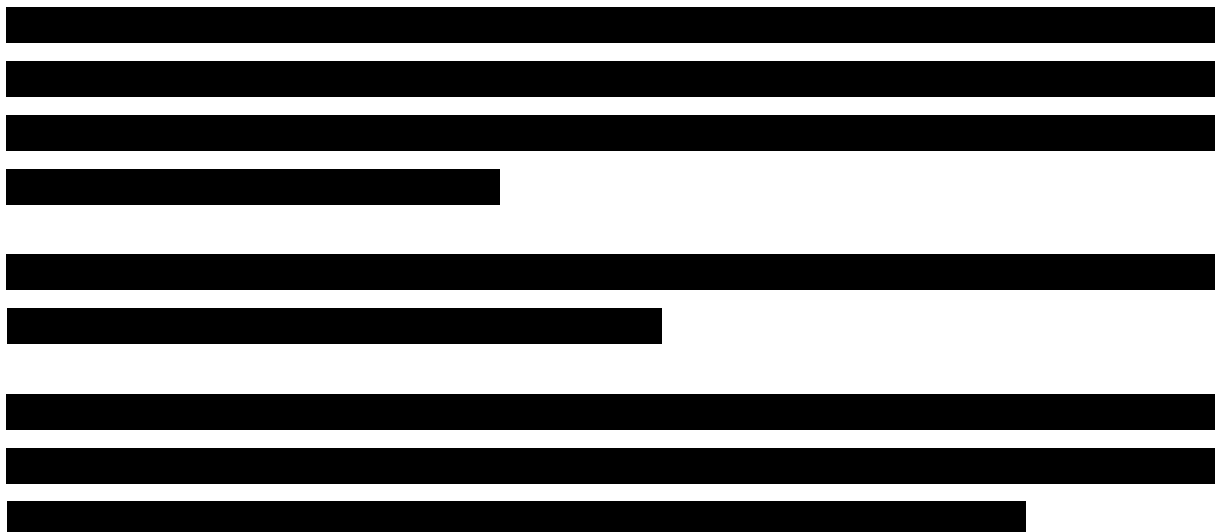
W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

## 1.12 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Halaven® w leczeniu chorych na raka piersi (wykorzystywano również nazwę międzynarodową leku – erybulina) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Udvalg for Vurdering af Kræftlægemidler (UVKL);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*
- *Cancer Drugs Fund w tym:*
  - *East Midlands SHA*
  - *West Midlands SHA*
  - *London SHA*
  - *North East SHA*
  - *East of England SHA*
  - *Yorkshire and Humberside SHA*
  - *North West SHA*
  - *South Central SHA*
  - *South East Coast SHA*
  - *South West SHA*

Informacje dotyczące refundacji odnaleziono na stronach dziesięciu spośród wymienionych agencji.



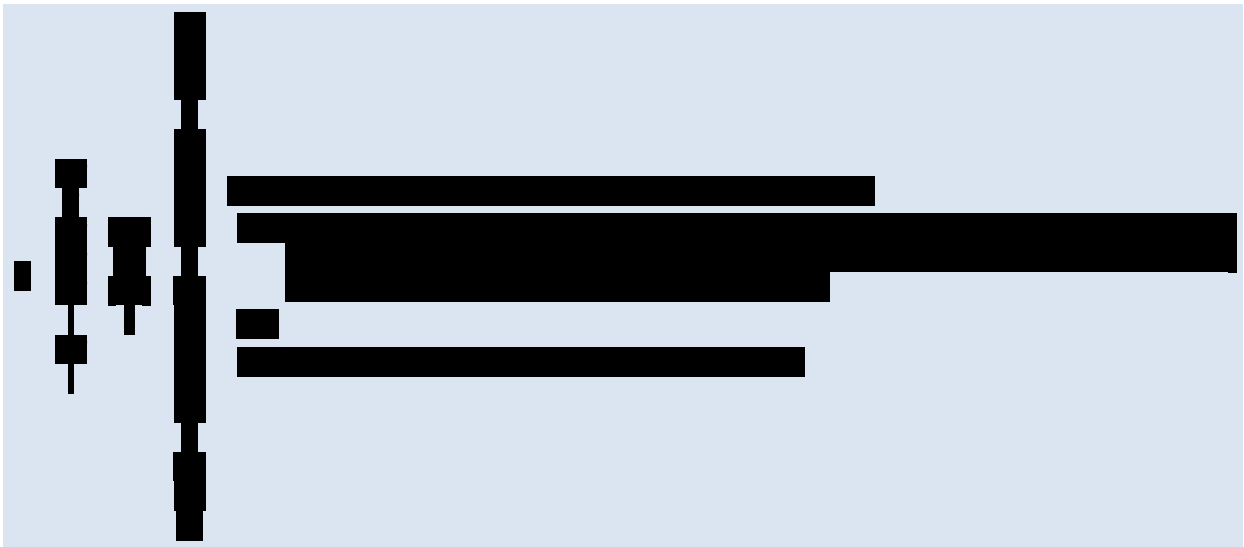
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

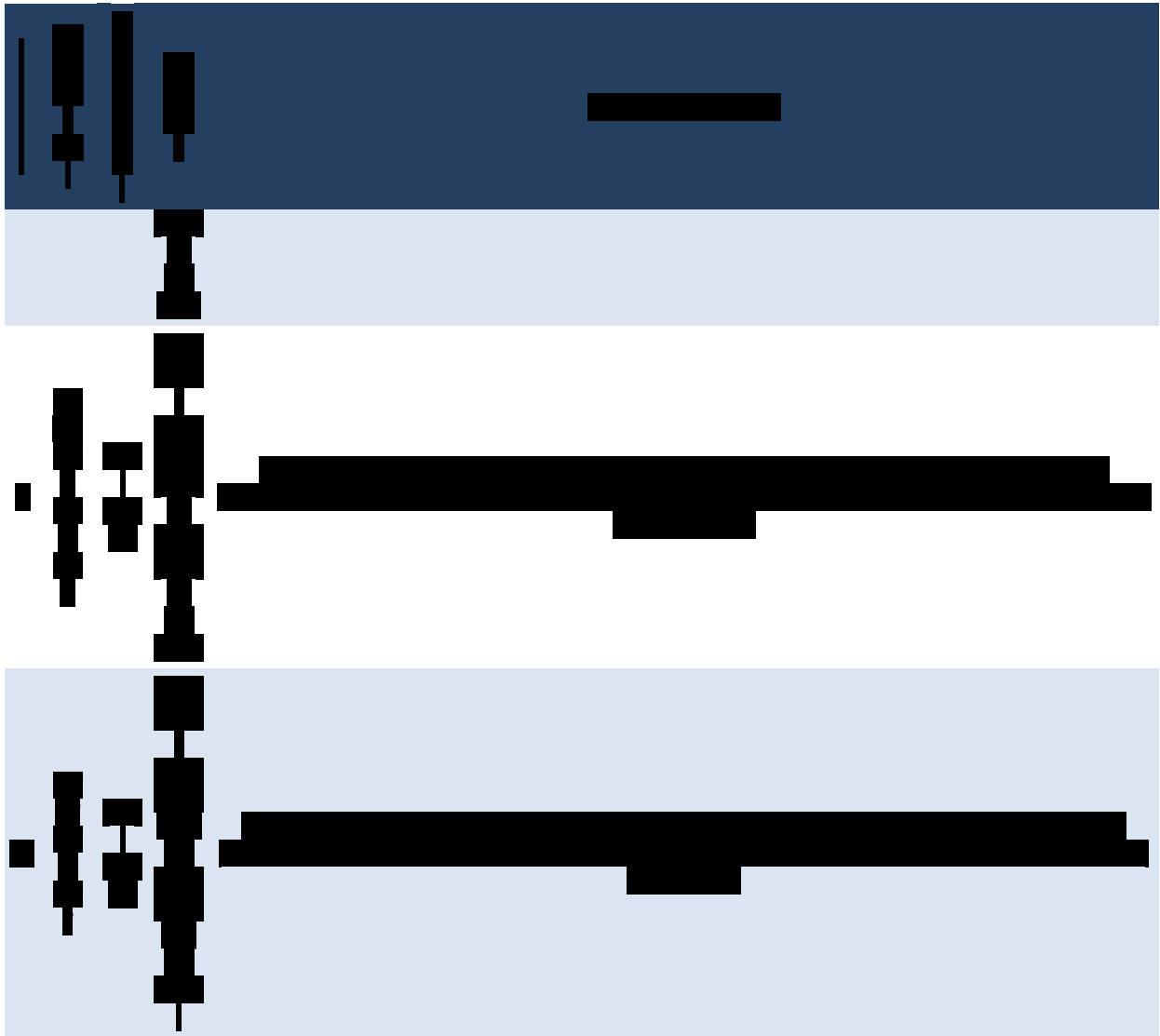


[Redacted text]



[Redacted text]





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



## 1.13 Zakres analiz

### 1.13.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Halaven® (erybulina) w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów [REDACTED] (chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania), która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chore z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, w tym zawierających antracykliny, taksany [REDACTED];
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – erybulina stosowana w monoterapii;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – schematy chemioterapii stosowane w dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka piersi zgodne z polską praktyką kliniczną [REDACTED]  
[REDACTED];
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna oraz odpowiedź całkowita, częściowa, klinicznie istotna, choroba stabilna, itd., ocena jakości życia i bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.13.2 Analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

### 1.13.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# Analiza kliniczna

Rozdział

II

## 2.1 Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa erybuliny w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów [REDACTED], chyba że u pacjentów wystąpiły przeciwwskazania.

## 2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, obok przedstawienia ich w poszczególnych rozdziałach, zbiorczo przedstawiono w załączniku.

### 2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ([REDACTED]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([REDACTED]) na drodze konsensusu.

#### 2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych ( [REDACTED] ):

- *American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting* [REDACTED]
- *American Association of Cancer Research, National Cancer Institute i European Organisation for Research and Treatment of Cancer (AACR-NCI-EORTC) International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* [REDACTED]
- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute i American Association of Cancer Research (EORTC-NCI-AACR) Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* [REDACTED]
- *European School of Oncology (ESO) Advanced Breast Cancer First International Consensus Conference* [REDACTED]
- *American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting* [REDACTED];
- *American Society for Clinical Oncology (ASCO) Breast Cancer Symposium* [REDACTED]
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) i Breast International Group (BIG) IMPAKT Breast Cancer Conference* [REDACTED]
- *European Association for Cancer Research (EACR) Meeting* [REDACTED]
- *The European Breast Cancer Coalition (EUROPA DONNA), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Breast Cancer Group i European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) European Breast Cancer Conference* [REDACTED]
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress* [REDACTED]
- *Joint ECCO – ESMO Multidisciplinary Congress* [REDACTED]
- *Cancer Therapy and Research Center i American Association of Cancer Research (CTRAC-AACR) San Antonio Breast Cancer Symposium* [REDACTED]
- *1<sup>st</sup> British Breast Cancer Research Conference* [REDACTED]

Ponadto konsultowano z się ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii [REDACTED]

### 2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących erybuliny w leczeniu zaawansowanego raka piersi, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, wprowadzono natomiast ograniczenie ze względu na język publikacji – włączono badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
■	██████████
■	██████████
■	██████████
■	██████████
■	██████████
■	██████████
■	██████████
■	██████████
■	██████████

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem [REDACTED]

### 2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

**Populacja** – chore z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów [REDACTED], chyba że u pa-



pacjentów wystąpiły przeciwwskazania. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dopuszczano badania przeprowadzone w szerszej populacji, prezentujące wyniki w docelowej podgrupie pacjentów.

**Interwencja** – erybulina stosowana w monoterapii.

**Komparatory** – schematy chemioterapii stosowane w dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka piersi zgodne z polską praktyką kliniczną

**Punkty końcowe** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna oraz odpowiedź całkowita, częściowa, klinicznie istotna, choroba stabilna, itd., ocena jakości życia i bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające erybulinę u chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, w tym zawierających antracykliny, taksany. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. Ze względu na małą liczbę publikacji pełnotekstowych opisujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji dopuszczano także doniesienia konferencyjne i inne materiały opisujące próby kliniczne, których wyniki nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,

- *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),*
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),*
- *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);*
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),*
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),*
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),*
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database,*
  - *Ongoing Reviews Database;*
- *Embase;*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

#### **2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych**

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku erybuliny objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem

#### **2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa erybuliny, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

#### **2.2.1.7 Aktualizacja wyszukiwania**

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania.

### **2.2.2 Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne, oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych ( ). W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby ( ). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

### 2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

W przypadku badań bez randomizacji do oceny jakości metodologicznej wykorzystano skalę NICE (*NICE 2012*), gdy w badaniu nie było grupy kontrolnej, lub skalę NOS (*Wells 2012*) w przypadku prób kontrolowanych.

### 2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD) dla danych ciągłych, oraz średni ważony odsetek w przypadku agregacji wyników podanych jako procenty. Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań,

uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku niewystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

## 2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W większości przeglądów systematycznych ocenie poddawano efektywność erybuliny w różnych populacjach chorych, w takim wypadku przedstawiano tylko wyniki dotyczące chorych na raka piersi. W przeglądach włączano badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii tym lekiem, a także próby opisujące farmakokinetykę, farmakologię i mechanizm działania leku. Ze względu na założenia raportu (ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii erybuliną) wyniki badań o innej metodycie nie były tutaj opisywane. W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki włączonych przeglądów systematycznych, wraz z opisem wyników badań, które spełniały kryteria włączenia przyjęte w raporcie.

[REDACTED] w porównaniu do innych przeglądów systematycznych opisanych w niniejszej analizie nie koncentrował się jedynie na erybulinie, lecz ogólnie na substancjach cytostatycznych (w strategii wyszukiwania nie użyto słów kluczowych opisujących erybulinę – jedynym zastosowanym terminem do opisu poszukiwanych leków były słowa „*cytotoxic drugs*”), dlatego jego wyników nie przedstawiono szczegółowo w postaci tabeli. Niemniej jednak, autorzy tego przeglądu zidentyfikowali [REDACTED] badania kliniczne oceniające efektywność erybuliny [REDACTED], które zostały zidentyfikowane również w pozostałych, dokładnie opisanych przeglądach systematycznych, a także w wyszukiwaniu wykonanym w ramach niniejszej analizy.

Zidentyfikowano również opracowanie wtórne [REDACTED] będące krytyczną oceną wniosku złożonego przez firmę Eisai Ltd. do NICE, dotyczącego zatwierdzenia erybuliny w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po niepowodzeniu leczenia 2 lub więcej schematów chemioterapii. W ramach analizy wnioskodawcy wykonali przegląd systematyczny badań klinicznych, w wyniku którego zidentyfikowali [REDACTED] badanie [REDACTED], które aktu-

alnie jest opublikowane i włączone w niniejszym raporcie ( [REDACTED] ). Komisja oceniająca wniosek uznała, że wyszukiwanie było wystarczające i zidentyfikowano wszystkie istotne badania. Próby te zostały również odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w niniejszym raporcie.

Tabela 20. Opis przeglądu systematycznego [REDACTED].

<b>Źródło</b>	[REDACTED]																
<b>Źródło finansowania</b>	Nie podano informacji o źródle finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.																
<b>Metodyka</b>	Przegląd systematyczny badań klinicznych.																
<b>Cel</b>	Ocena korzyści z terapii erybuliną chorych na raka piersi, intensywnie przeleczonych.																
<b>Przeszukane bazy danych</b>	PubMed; przeszukano również abstrakty konferencji <i>American Association for Cancer Research (AACR)</i> , <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> , <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i> oraz bazę aktualnie trwających badań <i>ClinicalTrials.gov</i> .																
<b>Język</b>	Nie sprecyzowano.																
<b>Rodzaj badań</b>	<b>Typ:</b> badania kliniczne i przedkliniczne, fazy I, II i III. <b>Populacja:</b> chore z rakiem piersi, intensywnie przeleczone. <b>Interwencja:</b> erybulina.																
<b>Zakres wyszukiwania</b>	Nie sprecyzowano.																
<b>Punkty końcowe</b>	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD), korzyść istotna klinicznie (CBR), ocena bezpieczeństwa.																
<b>Ocena wiarygodności</b>	Nie przedstawiono.																
<b>Badania włączone</b>	[REDACTED]																
<b>Wyniki</b>	<p><u>Badania obserwacyjne:</u></p> <p>W badaniu [REDACTED] 70 chorych leczonych było erybuliną w 28-dniowym schemacie, a 33 otrzymywało terapię o cyklu długości 21 dni. ORR wyniosło 11,5%, a częstość CBR (PR + StD <math>\geq</math> 6 mies.) 17,2%. Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia były: neutropenia (64%), zmęczenie (5%) i neuropatia obwodowa (5%). Gorączka neutropeniczna występowała rzadko (4%): u 3 chorych z podgrupy o 28-dniowym cyklu i 1 chorej leczonej w podgrupie z cyklem 21-dniowym. Utrata włosów występowała u 40% chorych, jednak przed rozpoczęciem badania nie sprawdzano u ilu chorych raportowano to działanie niepożądane.</p> <p>W drugim badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, [REDACTED], stosowano już tylko 21-dniowy cykl leczenia erybuliną. Częstość ORR w niezależnej ocenie wyniosła 9,3%, odsetek chorych z StD wyniósł 46,5%, a CBR było równe 17,1%. Najczęstszymi AEs 3-4. stopnia związanymi z leczeniem były: neutropenia (54%) i zmęczenie (10%). Gorączkę neutropeniczną raportowano rzadko (5,5%), a neuropatię 3. stopnia stwierdzono u 6,9% chorych.</p> <p><u>Badanie RCT:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>[REDACTED]:</th> <th>Erybulina</th> <th>TPC</th> <th>HR (95% CI); p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediana OS</td> <td>13,1 mies.</td> <td>10,6 mies.</td> <td>0,81 (0,66; 0,99), p = 0,041</td> </tr> <tr> <td>Mediana PFS</td> <td>3,7 mies.</td> <td>2,2 mies.</td> <td>0,87 (0,71; 1,05), p = 0,137</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>3 (1%)</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	[REDACTED]:	Erybulina	TPC	HR (95% CI); p	Mediana OS	13,1 mies.	10,6 mies.	0,81 (0,66; 0,99), p = 0,041	Mediana PFS	3,7 mies.	2,2 mies.	0,87 (0,71; 1,05), p = 0,137	CR	3 (1%)	0	-
[REDACTED]:	Erybulina	TPC	HR (95% CI); p														
Mediana OS	13,1 mies.	10,6 mies.	0,81 (0,66; 0,99), p = 0,041														
Mediana PFS	3,7 mies.	2,2 mies.	0,87 (0,71; 1,05), p = 0,137														
CR	3 (1%)	0	-														



	<p><b>Wyniki</b></p> <p><u>Wyniki badań II fazy (badania bez grupy kontrolnej):</u></p> <p>W badaniu [REDACTED] (populacja <i>per-protocol</i> N= 87) ORR wyniosła 11,5% (95% CI: 5,7%; 20,1%) – wszystkie przypadki to PR, a CBR = 17,2% (95% CI: 10,0%; 26,8%). Mediany DOR, PFS i OS wyniosły odpowiednio 171 dni (5,6 mies.; zakres 1,4-11,9), 79 dni (2,6 mies.; zakres 0,03-14,9), 275 dni (9,0 mies.; zakres 0,5-27,2). Najczęstsze AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem (populacja bezpieczeństwa N = 103): neutropenia (64%), leukopenia (18%), zmęczenie (5%), neuropatia obwodowa (5%) i gorączka neutropeniczna (4%).</p> <p>W badaniu [REDACTED] (N = 269) częstość odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wyniosła 14,1% (95% CI: 10,2%; 18,9%), zgodnie z przewidywaniami w niezależnej ocenie ORR była nieco niższa, 9,3% (95% CI: 6,1%; 13,4%), CBR = 17,1%, SD = 46,5%, SD = 37,5%. Mediana DOR = 4,2 mies., mediana PFS = 2,6 mies., mediana OS = 10,4 mies. W populacji bezpieczeństwa (N = 291) najczęstsze AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem: neutropenia (54%), gorączka neutropeniczna (5,5%), leukopenia (14%) i astenia/zmęczenie (10%; żaden 4. stopnia). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła u 5,5% chorych (4. stopnia nie odnotowano).</p> <p>W badaniu prowadzonym w populacji japońskiej (<i>Iwata 2010</i>) skuteczność i bezpieczeństwo terapii erybuliną oceniano u 81 chorych. W niezależnej ocenie ORR wyniosło 21,3% (95% CI: 12,9%; 31,8%), wszystkie przypadki PR. CBR = 27,5% (95% CI: 12,9%; 31,8%). Mediana DOR = 119 dni (95% CI: 85,0; 148,0 dni), mediana PFS = 112,0 dni (95% CI: 61,0; 133,0 dni), mediana OS = 331,0 dni (95% CI: 234,0; nie oznaczono w związku z powodu braku wystarczającej liczby zdarzeń). Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, najczęstszymi AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem były neutropenia (95,1%), leukopenia (74,1%), neutropenia (13,6%) i limfopenia (12,3%). Tylko u 3,7% pacjentów wystąpiła neuropatia obwodowa 3. stopnia, a zdarzenia 4. stopnia nie były zgłaszane.</p> <p>We wszystkich trzech badaniach II fazy erybulina charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, najczęstszymi AEs związanymi z leczeniem były: neutropenia, zmęczenie, utrata włosów, nudności i niedokrwistość.</p> <p><u>Wyniki badań III fazy:</u></p> <p>Wyniki badania III fazy [REDACTED] zostały wykorzystane w procesie dopuszczenia leku do obrotu w Stanach Zjednoczonych u chorych z MBC, które wcześniej otrzymały przynajmniej dwa schematy chemioterapeutyczne w leczeniu choroby przerzutowej. Uprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny i taksany. W [REDACTED] badaniu porównywano erybulinę (1,4 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym 2-5 min w dniach 1 i 8 w każdym 21-dniowym cyklu) z leczeniem z wyboru lekarza (TPC). W badaniu wykazano, że erybulina w porównaniu do TPC istotnie bardziej wydłuża OS – mediana 13,1 vs 10,7 miesięcy, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,04. Dla PFS nie wykazano istotnych różnic – mediana PFS 3,7 vs 2,2 miesięcy, HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,14. Natomiast ORR była istotnie większa w grupie erybuliny niż TPC, 12,2% vs 4,7%, p = 0,002. AEs 3-4 stopnia związane z erybuliną (astenia/zmęczenie 8,2% 3. stopnia, 0,6% 4. stopnia, neutropenia 21,1% 3. stopnia, 24,1% 4. stopnia i neuropatia obwodowa 7,8% 3. stopnia i 0,4% 4. stopnia) wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa monoterapii tym lekiem.</p> <p>Drugie badanie III fazy (NCT00337103) dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności erybuliny w porównaniu do kapecytabiny u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą lub MBC, którzy otrzymali do trzech wcześniejszych schematów chemioterapii (w tym również z zastosowaniem antracyklin i taksanów) jest aktualnie w toku.</p> <p>Erybulina oferuje korzyść kliniczną u chorych z zaawansowanym rakiem piersi poprzez poprawę przeżycia całkowitego, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodę przygotowywania i podawania.</p>
<p><b>Wnioski</b></p>	

Tabela 22. Opis przeglądu systematycznego [REDACTED].

<p><b>Źródło</b></p>	<p>[REDACTED]</p>
<p><b>Źródło finansowania</b></p>	<p>Nie podano informacji o źródłach finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów i nie otrzymali żadnego finansowego wynagrodzenia za przygotowanie tej publikacji.</p>



<b>Metodyka</b>	Przegląd systematyczny badań klinicznych.							
<b>Cel</b>	Opis mechanizmu działania i farmakokinetyki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa erybuliny.							
<b>Przeszukane bazy danych</b>	PubMed; abstrakty konferencji <i>the American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO); w celu dodatkowych danych kontaktowano się również z producentem leku i przeszukano referencje publikacji pierwotnych i opracowań wtórnych.							
<b>Język</b>	Nie sprecyzowano.							
<b>Rodzaj badań</b>	<p><b>Typ:</b> badania kliniczne, przedkliniczne i farmakokinetyczne.</p> <p><b>Populacja:</b> chorzy z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem piersi po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (antracykliny i taksany).</p> <p><b>Interwencja:</b> erybulina.</p>							
<b>Zakres wyszukiwania</b>	do sierpnia 2011							
<b>Punkty końcowe</b>	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (ORR), ocena bezpieczeństwa.							
<b>Ocena wiarygodności</b>	Nie sprecyzowano.							
<b>Badania włączone</b>	<p>W badaniu ██████████ wykazano, że erybulina w porównaniu do TPC istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041. W ocenie PFS nie wykazano statystycznie znamiennych różnic, HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,137. Odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną był istotnie większy w grupie erybuliny w porównaniu do TPC, 12,2% vs 4,7%, p = 0,002.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki z poszczególnych badań dla ramienia erybuliny (ocena niezależna).</p>							
<b>Wyniki</b>	Badanie	ORR	mediana PFS [mies.]	mediana OS [mies.]	hematologiczne AEs 3-4. stopnia (N/FN/L/T)	GI AEs 3-4. stopnia (C/D/Na/S)	ogólne AEs 3-4. stopnia (A/P)	neuropatia obwodowa 3-4. stopnia
	██████████ n = 103*	11,5%	2,6	9,0	64%/4%/18%/2%	0%/2%/1%/2%	5%/0%	5%
	██████████ n = 299‡	9,3%	2,6	10,4	54%/5,5%/14,1%/Nz	0,7%/1%/2,1%/1%	10%/0,7%	6,9%
	██████████ n = 84†	21,3%	3,7	11,1	95,1%/13,6%/74,1%/Nz	0%/0%/1,2%/2,5%	1,2%/0%	3,7%
	██████████ n = 508	12%	3,7	13,1	24%/4,6%/2%/Nz	1%/0%/1%/1%	9%/< 1%	8%, < 1% 4. stopnia
<b>Wnioski</b>	<p>* 87 chorych uwzględniono w końcowej analizie skuteczności;                  ‡ 269 chorych uwzględniono w końcowej analizie skuteczności;                  † 81 chorych uwzględniono w końcowej analizie skuteczności;                  A: astenia/zmęczenie; C: zaparcia; D: biegunka; FN: gorączka neutropeniczna; GI: działania niepożądane związane z układem pokarmowym; L: leukopenia; Na: nudności; P: gorączka; S: zapalenie jamy ustnej; T: trombocytopenia; Nz: nieznanne.</p> <p>Badania II i III fazy wskazują, że erybulina jest dobrze tolerowana i ma przewidywalny profil bezpieczeństwa. Lek reprezentuje nową opcję terapeutyczną w kolejnej linii leczenia przerzutowym raku piersi (po niepowodzeniu terapii antracykliną i taksanami).</p>							

Tabela 23. Opis przeglądu systematycznego

<b>Źródło</b>	[REDACTED]		
<b>Źródło finansowania</b>	Nie podano informacji o źródłach finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		
<b>Metodyka</b>	Przegląd systematyczny badań klinicznych.		
<b>Cel</b>	Charakterystyka substancji czynnej i analiza właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa erybuliny.		
<b>Przeszukane bazy danych</b>	PubMed, Google Scholar, Ovid i abstrakty następujących konferencji: <i>American Society of Clinical Oncology Annual Meetings</i> i <i>the San Antonio Breast Cancer Symposia</i> . Dodatkowo wykonano przegląd referencji poszczególnych artykułów.		
<b>Język</b>	Język angielski.		
<b>Rodzaj badań</b>	<p><b>Typ:</b> badania kliniczne i przedkliniczne.</p> <p><b>Populacja:</b> lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak piersi leczony wcześniej antracykliną i taksanami.</p> <p><b>Interwencja:</b> erybulina.</p>		
<b>Zakres wyszukiwania</b>	Do grudnia 2011.		
<b>Punkty końcowe</b>	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD), odpowiedź klinicznie istotna (CBR), ocena bezpieczeństwa.		
<b>Ocena wiarygodności</b>	Nie przedstawiono.		
<b>Badania włączone</b>	[REDACTED]		
<b>Wyniki</b>	<p><u>Ocena odpowiedzi (% chorych)</u></p> <p>OS: mediana 10.4 mies. (zakres: 0.6-19,9) PFS: mediana 2,6 mies. (zakres: 0,03-13,1) ORR (wszystkie PR): 9,3% StD: 46,5% CBR: 17,1% PD: 43,1%</p> <p>N = 269</p>	<p><u>Działania niepożądane (% chorych)</u></p> <p>3-4. stopnia: neutropenia (54%), leukopenia (14,1%), neuropatia obwodowa (6,9%)</p> <p>1-2. stopnia: utrata włosów (60,1%), astenia/zmęczenie (55%), nudności (42,3%), niedokrwistość (26,1%), neuropatia obwodowa (25,8%)</p>	
	<p>OS: mediana 331 dni PFS: mediana 112 dni (zakres: 61-133) ORR: 21,3% StD: 37,5% CBR: 27,5%</p> <p><i>Iwata 2010*</i> N = 81</p>	<p>3-4. stopnia: neutropenia (95,1%), leukopenia (74,1%), gorączka neutropeniczna (13,6%), limfopenia (12,3%), neuropatia obwodowa (3,7%)</p>	
	<p><u>n = 70</u> ORR: 10,2% StD: 35,6% CBR: 11,9% PD: 49,2%</p> <p>N = 103</p>	<p><u>n = 33</u> ORR: 14,3% StD: 57,1% CBR: 28,6% PD: 25%</p>	<p><u>n = 70</u> 3-4. stopnia: neutropenia (66%), leukopenia (20%), neuropatia obwodowa (6%) 1-2. stopnia: zmęczenie (47%), nie-</p> <p><u>n = 33</u> 3-4. stopnia: neutropenia (61%), leukopenia (15%), neuropatia obwodowa (3%) 1-2. stopnia: zmęczenie (48%), utra-</p>

<b>Wnioski</b>	<b>erybulina vs TPC (n = 508 vs n = 254)</b> OS: mediana 13,1 vs 10,6 mies., IS PFS: mediana 3,7 vs 2,2 mies., IS ORR: 12% vs 5%, IS CR: 1% vs 0% PR: 12% vs 5% StD: 44% vs 45% PD: 41% vs 49% CBR: 23% vs 17% N = 762	<b>ta włosów (42%), nudności (30%), neuropatia obwodowa (24%)</b>
	<b>dokrwiistość (44%), utrata włosów (40%), nudności (39%), neuropatia obwodowa (27%)</b>	<b>4. stopnia: neutropenia (24% vs 7%) 3. stopnia: neutropenia (21% vs 14%), leukopenia (12% vs 5%) wszystkich stopni: astenia/zmęczenie (54% vs 40%), neutropenia (52% vs 30%), utrata włosów (45% vs 10%), nudności (35% vs 28%), neuropatia obwodowa (35% vs 16%), gorączka neutropeniczna (5% vs 2%)</b>

W badaniach obserwacyjnych II fazy mediana OS w trakcie leczenia erybuliną wynosiła 275 do 331 dni, a mediana PFS 78-112 dni. ORR wynosiła od 9,3% do 21,3%. W badaniu [redacted] u chorych leczonych wg 21-dniowego cyklu częstość odpowiedzi była nieco większa niż u chorych otrzymujących dłuższy cykl terapii, ale różnica nie była istotna statystycznie. W badaniu RCT III fazy mediana OS była istotnie większa u chorych otrzymujących erybuliną niż w grupie kontrolnej (TPC), p = 0,041. Również istotnie częściej raportowano ORR w grupie erybuliny niż kontroli, p = 0,002. Korzyść z leczenia erybuliną była niezależna od wieku.

Erybulina jest nowym, obiecującym chemioterapeutycznym ze względu na skuteczność w terapii raka opornego na inne leki stosowane w chemioterapii, jak również ze względu na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Tabela 24. Opis przeglądu systematycznego [redacted].

<b>Źródło</b>	[redacted]
<b>Źródło finansowania</b>	Autorzy przeglądu nie otrzymali żadnego wynagrodzenia za przygotowanie publikacji; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów i nie otrzymali żadnego finansowego wynagrodzenia za przygotowanie tej publikacji.
<b>Metodyka</b>	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
<b>Cel</b>	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych z rakiem piersi i innymi nowotworami (nowotwór trzustki, głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuc).
<b>Przeszukane bazy danych</b>	PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo wykonano przegląd referencji poszczególnych artykułów oraz bazy nieopublikowanych badań <i>ClinicalTrials.gov</i> .
<b>Język</b>	Język angielski.
<b>Rodzaj badań</b>	<b>Typ:</b> badania kliniczne prowadzone na ludziach. <b>Populacja:</b> chore z lokalnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem piersi, po nieskutecznym intensywnym leczeniu (uwzględniającym antracyklinami i taksanami). <b>Interwencja:</b> erybulina.
<b>Zakres wyszukiwania</b>	Do 3 stycznia 2012.
<b>Punkty końcowe</b>	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), ocena bezpieczeństwa.
<b>Ocena wiarygodności</b>	Nie przedstawiono.
<b>Badania włączone</b>	[redacted]

Wyniki	<p>W badaniu [redacted] mediana OS w grupie erybuliny wyniosła 13,1 miesiący i 10,6 miesiący w grupie kontrolnej, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041. Mediany PFS w ocenie badacza wyniosły odpowiednio 3,6 vs 2,2 miesiący, HR = 0,76 (95% CI: 0,64; 0,90), p = 0,002, a w niezależnej ocenie odpowiednio 3,7 vs 2,2 miesiący, HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,137. U chorych w obu grupach odnotowano poważne działania niepożądane z podobną częstością (25% vs 26%), również podobny odsetek chorych przerwał terapię (13% vs 15%). Działaniami niepożądanymi raportowanymi u ≥ 10% chorych z grupy erybuliny więcej w porównaniu do grupy kontrolnej były: neutropenia (52% vs 30%), leukopenia (23% vs 11%), astenia/zmęczenie (54% vs 40%), utrata włosów (45% vs 10%), neuropatia obwodowa (35% vs 16%), ból stawów/mięśni (22% vs 12%). Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą, PPE, z ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i>) występowała częściej w grupie kontrolnej niż u chorych leczonych erybuliną (14% vs 1%). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (raportowane u &gt; 5% chorych) były częstsze w grupie erybuliny niż w kontroli: neutropenia (45% vs 21%), leukopenia (14% vs 6%), neuropatia obwodowa (9% vs 2%). Astenia/zmęczenie 3. i 4. stopnia występowały z podobną częstością (9% vs 10%).</p>
Wnioski	<p>Erybulina jest dopuszczona przez FDA w leczeniu chorych na raka piersi, którzy byli intensywnie przeleczeni. Stosowanie tego leku korzystnie wpływa na przedłużenie życia chorych, w porównaniu do standardowej terapii w tym wskazaniu.</p>

Tabela 25. Opis przeglądu systematycznego [redacted]

Źródło	[redacted]																
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródłach finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.																
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.																
Cel	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, mechanizmu działania, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych z rakiem piersi i innymi nowotworami (niedrobnokomórkowy rak płuc, rak prostaty, rak jajnika, mięsak, rak trzustki, rak nabłonka dróg oddechowych [UC] i nerek [UCD], rak płaskonabłonkowy głowy i szyi).																
Przeszukane bazy danych	PubMed; abstrakty doniesień konferencyjnych <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> i międzynarodowych konferencji w dziedzinie onkologii. Dodatkowo przejrano referencje odnalezionych publikacji.																
Język	Język angielski.																
Rodzaj badań	<b>Typ:</b> badania kliniczne i przedkliniczne, badania I, II i III fazy. <b>Populacja:</b> chore z lokalnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem piersi, po nieskutecznym intensywnym leczeniu (uwzględniającym antracyklinami i taksanami). <b>Interwencja:</b> erybulina.																
Zakres wyszukiwania	1966 do lipca 2010.																
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), częstość odpowiedzi obiektywnej (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), ocena bezpieczeństwa.																
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.																
Badania włączone	[redacted]																
Wyniki	<p><u>Badania obserwacyjne</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ORR; CR; PR</th> <th>CBR</th> <th>Mediana DOR</th> <th>Mediana</th> <th>Mediana</th> <th>6-mies.</th> <th>6-mies.</th> <th>Działania niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	ORR; CR; PR	CBR	Mediana DOR	Mediana	Mediana	6-mies.	6-mies.	Działania niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ORR; CR; PR	CBR	Mediana DOR	Mediana	Mediana	6-mies.	6-mies.	Działania niepożądane										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]										

	(%)	[dni]	PFS [dni]	OS [dni]	PFS (%)	OS (%)		
	11,5%; 0%; 11,5%	17,2%	171	79	275	25,9%	67,8%	neuropatia 3. stopnia: 5%; neutropenia 3-4. stopnia: 64%; gorączka neutropeniczna 4%
	9,3%; 0%; 9,3%	17,1%	106	78	315	12,4%	72,3%	neuropatia 3. stopnia: 6,9%; neutropenia 3-4. stopnia: 54%; gorączka neutropeniczna 5,5%
<i>Iwata 2010*</i>	21,3%; 0%; 21,3%	27,5%	119	112	331	20,1%	72,3%	neuropatia 3. stopnia: 3,7%; neutropenia 3-4. stopnia: 95,1%; gorączka neutropeniczna 13,6%

Najczęstsze AEs raportowane w badaniach obserwacyjnych: neutropenia, leukopenia, zmęczenie. 21-dniowy cykl terapii erybuliną miał lepszy profil bezpieczeństwa niż cykl 28-dniowy.

Badanie RCT III fazy –

W badaniu porównywano terapię erybuliną z terapią z wyboru lekarza (TPC) – mediany OS wyniosły odpowiednio 13,1 vs 10,6 mies., p = 0,04, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), a mediany PFS wyniosły 3,7 vs 2,3 mies., p = 0,09, HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03). Częstość ORR wyniosła odpowiednio 12% vs 5%, p = 0,005. AEs 3-4. stopnia związane z leczeniem erybuliną: neutropenia, astenia/zmęczenie i neuropatia obwodowa, odpowiednio 44%, 7,6% i 8,4%. 12% chorych z grupy erybuliny miało poważne AEs związane z leczeniem, w porównaniu do 7% w grupie kontrolnej.

Aktualnie w toku jest inne badanie RCT III fazy (*Study 301*), w którym porównują terapię erybuliną w drugiej linii leczenia choroby przerzutowej w porównaniu do kapecytabiny. Głównymi punktami jest ocena OS i PFS. Jednak wyniki nie są jeszcze dostępne. Włączenie chorych zostało ukończone, a czas zakończenia badań i zbierania danych szacowany jest na styczeń 2012.

W badaniu RCT wykazano, że erybulina zwiększa przeżycie całkowite chorych w istotnie bardziej niż terapia aktualnie stosowana w leczeniu chorych z intensywnie przeleczonym rakiem piersi. Więcej chorych uzyskuje obiektywną odpowiedź, natomiast w badaniu nie wykazano istotnego wobec kontroli zwiększenia PFS. Erybulina charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, akceptowalnym dla chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii w dalszych liniach leczenia.

Wnioski

[Redacted content]

[Redacted text block]

[REDACTED]

W niniejszym raporcie włączono te same badania, co autorzy przeglądów systematycznych, a zaprezentowane wyniki były zgodne z przedstawionymi w raporcie. W związku z tym można stwierdzić, że zastosowana strategia wyszukiwania i wykonany przegląd systematyczny były poprawne i umożliwiły odnalezienie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie.

## 2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

[Redacted text block]

Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Poszukiwano badań oceniających erybulinę u chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, w tym zawierających antracykliny, taksany [Redacted]. Nie wprowadzono ograniczeń dotyczących metodyki badania – poszukiwano prób klinicznych z randomizacją i bez niej, badań obserwacyjnych (z grupą kontrolną i bez) oraz pragmatycznych, a także opisów rejestrów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.



[REDACTED]

## 2.5 Erybulina – badania z randomizacją

### 2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne z randomizacją III fazy oceniające efektywność monoterapii erybuliną w porównaniu do leczenia wybranego przez lekarza (TPC, z ang. *treatment of physician's choice*), u pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, intensywnie przeleczonych z zastosowaniem co najmniej 2 linii chemioterapii zaawansowanego nowotworu, w tym z udziałem antracyklin i taksanów –

[Redacted text block]

Próbie przeprowadzono w 135 ośrodkach na terenie 19 krajów z różnych części świata (w tym 7 z Polski). Badanie finansowane było przez firmę Eisai. W publikacji [Redacted] dodatkowo zaznaczono, że pracownicy podmiotu sponsorującego uczestniczyli w projekcie badania, analizie danych i interpretacji wyników. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej erybuliny; badanie [Redacted]

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>erybulina vs leczenie z wyboru lekarza (TPC)</b>							
[Redacted]	[Redacted]	13,1 (11,8; 14,3) <sup>1</sup> vs 10,6 (9,3; 12,5) <sup>1</sup>	Tak	508 vs 254	Ocena OS – ITT <sup>2</sup> ; ocena PFS – ITT i <i>per protocol</i> <sup>3</sup> ; ocena odpowiedzi obiektywnej – MD <sup>4</sup> ; ocena bezpieczeń-	135	Eisai

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>erybulina vs leczenie z wyboru lekarza (TPC)</b>							

stwa – mITT<sup>5</sup>;

- <sup>1</sup> mediana (95% CI) przeżycia całkowitego odpowiednio w grupie erybuliny i grupie kontrolnej dla analizy wstępnej;  
<sup>2</sup> chore poddane randomizacji;  
<sup>3</sup> wszystkie chore spełniające kryteria włączenia, u których nie doszło do poważnego naruszenia protokołu;  
<sup>4</sup> populacja chorych z mierzalną chorobą (MD, z ang. *measurable disease*) według kryteriów RECIST;  
<sup>5</sup> chore poddane randomizacji, które otrzymały erybulinę lub terapię z wyboru lekarza.

Głównym punktem końcowym badania [redacted] była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) w populacji ITT, którą stanowiły wszystkie chore uczestniczące w randomizacji. Dodatkowo autorzy oceniali czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), częstość występowania odpowiedzi obiektywnej na leczenie i czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*), jak również bezpieczeństwo stosowanych terapii. W odniesieniu do PFS przeprowadzona ocena obejmowała populację ITT, jak również populację *per protocol*, którą stanowiły wszystkie pacjentki spełniające kryteria włączenia, które nie naruszyły w poważnym stopniu protokołu badania (*major protocol violation*). Z kolei odpowiedź obiektywną oceniano w obrębie chorych z wyjściowo mierzalnymi (*measurable*) zmianami nowotworowymi według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Natomiast do oceny bezpieczeństwa włączano wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę przypisaną leków (populacja mITT).

Ponadto zaznaczono, że zdjęcia radiologiczne wykorzystywane w celu oceny czasu wolnego od progresji choroby i odpowiedzi obiektywnej były analizowane przez niezależnego badacza, nieuczestniczącego bezpośrednio w przebiegu próby, w przypadku którego utrzymywano zaślepienie względem interwencji podawanych chorym w poszczególnych grupach (*independent masked review*). Autorzy przeprowadzili również analizę wrażliwości powyższych punktów końcowych z udziałem lekarza prowadzącego badanie bezpośrednio w ośrodku (*investigator assessment*).

W badaniu nie określono *a priori* założeń dotyczących długości okresu obserwacji, którą prowadzono do momentu wystąpienia określonych zdarzeń. Jednakże wiadomo, że mediany czasu przeżycia (odpowiadające w znacznym stopniu okresowi obserwacji w przypadku badań oceniających populację onkologiczną) wynosiły około 13 i 11 miesięcy odpowiednio w grupie erybuliny i grupie kontrolnej. Dodatkowo autorzy próby zaznaczyli, że leki w obrębie obu grup były podawane do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności terapii lub wycofania zgody przez pacjentkę na dalszy udział w próbie. Terapię przerywano także na wniosek lekarza prowadzącego lub w wyniku poważnego naruszenia protokołu (*serious non-compliance*). Mediana czasu leczenia erybuliną wyno-

siła 3,9 miesiąca, podczas gdy w grupie kontrolnej była różna w zależności od zastosowanej opcji terapeutycznej – w przypadku chemioterapii wynosiła 2,1 miesiąca, a hormonoterapii – 1,0 miesiąc.

Autorzy opisywanej próby przeprowadzili ocenę wielkości próby. Oszacowano, że do oceny głównego punktu końcowego (OS) wymagane będzie wystąpienie 411 zgonów i należy zrekrutować 630 chorych. Jednakże, z uwagi na wolniejsze występowanie zdarzeń niż początkowo zakładano, wymaganą liczebność populacji ostatecznie zwiększono do 1000 chorych. Nie wprowadzono zmian dotyczących momentu przeprowadzenia analizy głównej. Ze względu na planowaną analizę wstępną w ocenie OS przyjęto poziom istotności  $p = 0,049$ .

Ostatecznie analizę wstępną wykonano po wystąpieniu 422 zgonów z datą odcięcia danych 12 maja 2009 roku. Ponadto, z uwagi na wymagania amerykańskich i europejskich instytucji regulujących obrót lekami (*regulatory authorities*), przeprowadzono drugą analizę przeżycia po wystąpieniu 589 zgonów (data odcięcia danych 3 marca 2010).

W badaniu przeprowadzono randomizację centralną z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive Voice Response System*), w wyniku której chore przydzielano do jednej z dwóch grup zawierających monoterapię erybuliną (ERB) lub leczenie z wyboru lekarza (TPC). Przydział do grup odbywał się w stosunku 2:1, aby zachęcić więcej chorych i lekarzy do udziału w badaniu. Autorzy badania podkreślili, że randomizację rozpoczynano po uprzednim określeniu indywidualnie dla każdej chorej leczenia przeciwnowotworowego, stosowanego w przypadku przypisania jej do grupy kontrolnej. W celu zbalansowania wyjściowych charakterystyk pacjentek w porównywanych grupach (również celem zmniejszenia różnic w dostępności poszczególnych leków i różnic w praktyce klinicznej między ośrodkami uczestniczącymi w badaniu), losowanie przeprowadzono z uwzględnieniem regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Australia [region 1] vs Europa Centralna i Wschodnia [region 2] vs Ameryka Łacińska, Afryka Południowa [region 3]). Pozostałymi zastosowanymi czynnikami stratyfikacyjnymi były: wcześniejsze leczenie kapecytabiną (tak vs nie) i status HER2 (dodatni vs ujemny).

Tabela 27. Wynik oceny jakości badania [redacted] porównującego erybulinę z leczeniem z wyboru lekarza (TPC) według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentek z badania
■	[redacted]	■	[redacted]	■

Pomiędzy listopadem 2007 a 2008 roku do badania włączono ogółem 762 chore. Wszystkie pacjentki uczestniczyły w randomizacji, w wyniku której do grupy erybuliny i grupy kontrolnej włączono odpowiednio 508 i 254 chore. Przypisaną interwencję otrzymało odpowiednio 503 (99%) i 247 (97%) chorych. Przed podaniem pierwszej dawki leku z badania wycofano włącznie 12 pacjentek z różnych powodów (po 6 z każdej z grup). Należy zaznaczyć, że jedną chorą włączono początkowo do grupy kontrolnej, a następnie poddano ją ponownej ocenie skryningowej i przydzielono ostatecznie do grupy erybuliny (pacjentka ta została wykluczona z populacji *per protocol*, natomiast w przypadku populacji ITT została zakwalifikowana do grupy kontrolnej, w odniesieniu do populacji mITT – do grupy erybuliny).

W momencie pierwszego odcięcia danych (12 maj 2009) leczenie w grupach ERB i TPC kontynuowało odpowiednio 24 (5%) i 9 (4%) chorych. Ogółem odsetek pacjentek przerywających terapię wynosił około 96% i był zbliżony w obu analizowanych grupach. Podawanie erybuliny lub terapii przepisanej przez lekarza przerywano najczęściej z powodu stwierdzenia progresji choroby (według kryteriów RECIST), a następnie z powodu progresji klinicznej, odpowiednio u 67% vs 62% i u 12% vs 15% pacjentek. Działania niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia u takiego samego odsetka chorych w obu grupach (9,7%). Szczegóły dotyczące częstości i przyczyn przerywania leczenia w badaniu [redacted] przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Opis utraty chorych w badaniu [REDACTED] porównującym erybulinę z leczeniem wybranym przez lekarza.

Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto w momencie pierwszego odcięcia danych (12 maj 2009) odnotowano 274 (54%) i 148 (58%) zgonów odpowiednio w grupie erybuliny i kontroli. Dodatkowo łącznie w obu grupach z obserwacji utracono 6 (0,8%) pacjentek. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym [REDACTED] podano informację, że do daty drugiego odcięcia (3 marca 2010) zarejestrowano 386 (76,0%) zgonów w grupie erybuliny i 203 (79,9%) w grupie kontrolnej. W tym samym punkcie czasowym odsetek pacjentek wycofujących zgodę na udział w badaniu lub które utracono z obserwacji wynosił w ocenianych grupach odpowiednio 1,8% i 2,0%.

## 2.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania [REDACTED] włączano dorosłe kobiety z miejscowo nawracającym lub przerzutowym rakiem piersi potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, dotychczas intensywnie przeleczone chemioterapią. Oznaczało to zastosowanie co najmniej 2, ale nie więcej niż 5 linii chemioterapii, w tym z udziałem antracyklin i taksanów, oraz co najmniej 2 schematów dotyczących leczenia choroby zaawansowanej. Progresja choroby powinna wystąpić w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu chemioterapii. Włączano pacjentki ze zmianami mierzalnymi (*measurable*) lub ocenialnymi (*evaluable*).

W badaniu mogły uczestniczyć kobiety charakteryzujące się dobrym statusem sprawności, ocenionym na 2 lub mniej według skali ECOG. Ponadto kwalifikowano tylko te kobiety, których oczekiwana długość życia wynosiła co najmniej 3 miesiące. Pozostałymi kryteriami włączenia były prawidłowe czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek.

Nie przedstawiono wymagań dotyczących ekspresji receptorów hormonalnych i statusu HER2.

Z badania wykluczano pacjentki z przerzutami do mózgu, z wyjątkiem tych, u których w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano stabilizację choroby. Nie kwalifikowano również pacjentek z neuropatią



> 2. stopnia ciężkości. Dodatkowo nie włączano tych, które w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania otrzymały chemo-, hormono- lub radioterapię, albo leczenie trastuzumabem. W badaniu nie mogły wziąć udziału chore, które otrzymały wcześniej erybulinę w ramach innej próby klinicznej lub jakkolwiek inny lek eksperymentalny w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem opisywanego badania.

Szczegółowy opis kryteriów selekcji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo nawracający lub przerzutowy rak piersi</li> </ul>	-
<b>Zmiany nowotworowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba mierzalna lub ocenialna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty do mózgu (z wyjątkiem pacjentek z chorobą stabilną w wyniku zastosowanego leczenia)</li> </ul>
<b>Wcześniejsza terapia</b>	<p><b>Wymagana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 i ≤ 5 schematy wcześniejszej chemioterapii, w tym z udziałem antracyklin i taksanów (jeżeli nie wystąpiły przeciwwskazania)</li> <li>≥ 2 schematy wcześniejszej chemioterapii stosowane w leczeniu wznowy miejscowej lub przerzutów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia lub leczenie trastuzumabem w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>
<b>Odpowiedź na wcześniejszą terapię</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>progresja choroby w ciągu ≤ 6 miesięcy od zakończenia ostatniej chemioterapii</li> </ul>	-
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wieku ≥ 18 lat</li> <li>stopień sprawności wg ECOG: 0-2</li> <li>oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące</li> <li>prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym erybuliny</li> <li>przyjmowanie jakiegokolwiek innego leku eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> <li>neuropatia &gt; 2. stopnia</li> </ul>

### 2.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono populację 762 chorych, w wyniku randomizacji 508 przydzielono do grupy erybuliny, a 254 do grupy z leczeniem z wyboru lekarza (TPC). Oceniane grupy były dobrze zbalansowane i nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych. Szczegóły dotyczące tych charakterystyk przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania z randomizacją; badanie

Charakterystyka wyjściowa	Erybulina (ERB) N = 508	Leczenie z wyboru lekarza (TPC) N = 254	Ogółem N = 762
---------------------------	----------------------------	--	-------------------

Charakterystyka wyjściowa		Erybulina (ERB) N = 508	Leczenie z wybo- ru lekarza (TPC) N = 254	Ogółem N = 762
Mediana wieku (zakres) [lata]		55,0 (28-85)	56,0 (27-81)	55,0 (27-85)
Liczba i odsetek kobiet po menopauzie <sup>1</sup>		brak danych	brak danych	579* (76%)
Rasa/grupa etniczna, liczba chorych (%)	biała	470 (93%)	233 (92%)	703 (92%)
	czarna	20 (4%)	14 (6%)	34 (4%)
	azjatycka/polinezyjska	3 (1%)	2 (1%)	5 (1%)
	inna	15 (3%)	5 (2%)	20 (3%)
Rejon geograficzny, liczba chorych (%)	Ameryka Płn./Europa Zachod- nia/Australia	325 (64%)	163 (64%)	488 (64%)
	Europa Centralna i Wschodnia	129 (25%)	64 (25%)	193 (25%)
	Ameryka Łacińska/Afryka Płd.	54 (11%)	27 (11%)	81 (11%)
Status sprawności wg ECOG, liczba chorych (%)	0	217 (43%)	103 (41%)	320 (42%)
	1	244 (48%)	126 (50%)	370 (49%)
	2	39 (8%)	22 (9%)	61 (8%)
Status receptorów hormo- nalnych, liczba chorych (%)	ER+/PgR+	327 (64%)	162 (64%)	489 (64%)
	ER-/PgR-	124 (24%)	63 (25%)	187 (25%)
	nieznany	57 (11%)	29 (11%)	86 (11%)
Status HER2 <sup>2</sup>	dodatni	83 (16%)	40 (16%)	123 (16%)
	ujemny	373 (73%)	192 (76%)	565 (74%)
	nieznany	4 (1%)	0 (0%)	4 (1%)
	brak oceny	48 (9%)	22 (9%)	70 (9%)
Rak piersi potrójnie ujemny (ER-/PgR-/HER2-), liczba chorych (%)		93 (18%)	51 (20%)	144 (19%)
Najczęstsze miejsce prze- rzutów, liczba chorych (%)	kości	306 (60%)	158 (62%)	464 (61%)
	wątroba	296 (58%)	159 (63%)	455 (60%)
	węzły chłonne	220 (43%)	118 (46%)	338 (44%)
	płuca	197 (39%)	95 (37%)	292 (38%)
Liczba organów zajęta przerzutami, liczba chorych (%)	1	85 (17%)	35 (14%)	120 (16%)
	2	172 (34%)	82 (32%)	254 (33%)
	3	145 (29%)	77 (30%)	222 (29%)
	≥ 4	104 (20%)	60 (24%)	164 (22%)
mediana (zakres)		4 (1-7)	4 (2-7)	4 (1-7)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii <sup>3</sup> , liczba chorych (%)	1	1 (< 1%)	0 (0%)	1 (< 1%)
	2	65 (13%)	31 (12%)	96 (13%)
	3	176 (35%)	83 (33%)	259 (34%)
	4	166 (33%)	79 (31%)	245 (32%)
	5	85 (17%)	51 (20%)	136 (18%)
	≥ 6	13 (3%)	9 (4%)	22 (3%)
Rodzaj wcześniejszej	taksany	503 (99%)	251 (99%)	754 (99%)

Charakterystyka wyjściowa		Erybulina (ERB) N = 508	Leczenie z wyboru lekarza (TPC) N = 254	Ogółem N = 762
chemioterapii <sup>4</sup> , liczba chorych (%)	antracykliny	502 (99%)	250 (98%)	752 (99%)
	kapecytabina	370 (73%)	189 (74%)	559 (73%)
	taksany	410 (81%)	204 (80%)	614 (81%)
Oporność <sup>5</sup> na wcześniejsze leczenie, liczba chorych (%)	antracykliny	342 (67%)	174 (69%)	516 (68%)
	kapecytabina	284 (56%)	156 (61%)	440 (58%)
Wcześniejsza operacja chirurgiczna, liczba chorych (%)		436 (86%)	216 (85%)	652 (86%)
Wcześniejsza radioterapia, liczba chorych (%)		420 (83%)	195 (77%)	615 (81%)
Wcześniejsza terapia hormonalna, liczba chorych (%)		430 (85%)	210 (83%)	640 (84%)
Liczba wcześniejszych schematów hormonoterapii, liczba chorych (%)	1	220 (43%)	96 (38%)	316 (41%)
	2	109 (21%)	65 (26%)	174 (23%)
	3	60 (12%)	23 (9%)	83 (11%)
	≥ 4	41 (8%)	26 (10%)	67 (9%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1

2

3

4

5

OR

PgR

oceniany lokalnie metodą immunohistochemiczną (IHC, z ang. *immunohistochemistry*) i fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *fluorescence in-situ hybridisation*); chore otrzymujące 1 lub ≥ 6 schematów były wykluczane z populacji *per protocol*;  
chore bez przeciwwskazań, które nie otrzymały antracyklin lub taksanów były wykluczane z populacji *per protocol*; ogółem w grupach ERB i TPC antracyklin lub taksanów nie otrzymało odpowiednio 10 i 8 chorych, w tym odpowiednio 5 i 3 z powodu przeciwwskazań;  
zdefiniowana jako progresja choroby występująca w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu;  
receptor estrogenowy (*estrogen receptor*);  
receptor progesteronowy (*progesteron receptor*).

Mediana wieku wynosiła 55 lat, natomiast 76% pacjentek była po menopauzie. Większość włączonych kobiet była rasy białej (92%) i pochodziła z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii (64%), z kolei co czwarta (25%) pochodziła z regionu Europy Centralnej i Wschodniej. Pomimo braku zdefiniowanych kryteriów dotyczących statusu receptorów hormonalnych i statusu HER2, u 64% pacjentek obecne były guzy ER+ i/lub PgR+, a w przypadku 74% nie wykazywały nadekspresji/amplifikacji HER2. U około co trzeciej pacjentki (29%) rozpoznawano przerzuty do 3 organów, a u co piątej (22%) występowały one w 4 lub więcej miejscach. Najczęstszym miejscem przerzutów były kości i wątroba (odpowiednio u 61% i 60% chorych), z nieco mniejszą częstością występowały w węzłach chłonnych (44%) lub płucach (38%). W próbie [redacted] oceniano populację chorych intensywnie leczonych z powodu raka piersi – mediana cykli wcześniejszej chemioterapii w obu grupach wynosiła 4 (zakres: 1-7). W większości przypadków w ramach wcześniejszego leczenia stosowano od 2 do 5 schematów, przy czym około 4% pacjentek łącznie w obu grupach otrzymało 1 lub co najmniej 6 linii chemioterapii (chore te zostały wykluczone z populacji *per protocol*). Prawie wszystkie chore (99%) w ramach wcześniejszej chemioterapii otrzymywały antracykliny i taksany. Łącznie w obu grupach antracyklin nie otrzymało 10, a taksanów 8 pacjentek, ale odpowiednio u 5 i 3 wystąpiły przeciwwskazania ich stosowania (pozostałe pacjentki, nie otrzymały tych leków z innych powodów

i zostały wykluczone z populacji *per protocol*). [REDACTED]

[REDACTED] Zdefiniowana w protokole badania oporność na wymienione schematy chemioterapii wystąpiła u 81% i 68% chorych odpowiednio w przypadku stosowania taksanów i antracyklin, z kolei oporność na terapię kapecytabiną wykazywało 58% ogółu włączonych pacjentek. Ponadto w ramach wcześniejszych linii leczenia u większości chorych (u 81-86%) stosowano hormonoterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne.

### 2.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu [REDACTED] ocenianą interwencją stanowił mezylan erybuliny podawany w monoterapii w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu. Lek podawano we wlewie dożylnym, trwającym od 2 do 5 minut. W badaniu zastosowano grupę kontrolną, w której podawano monoterapię z wyboru lekarza (TPC, z ang. *treatment physician's choice*). W grupie tej możliwe było stosowanie chemioterapii, hormonoterapii lub leków biologicznych podawanych w monoterapii (zgodnie z lokalną praktyką kliniczną), radioterapię lub wyłącznie leczenie objawowe.

Mediana (zakres) okresu leczenia erybuliną w momencie wstępnego odcięcia danych (12 maj 2009) wynosiła 3,9 (0,7-16,3) miesiąca, a 295 (59%) pacjentek otrzymało 5 lub więcej cykli leczenia tym lekiem. W grupie kontrolnej długość okresu leczenia zależała od rodzaju przepisanej terapii – chemioterapię stosowano przez okres o medianie (zakres) 2,1 (0,03-21,2) miesiąca (238 pacjentek), z kolei mediana (zakres) hormonoterapii wynosiła 1,0 (0,8-6,2) miesiąca (9 chorych).

Prawie wszystkie chore w grupie kontrolnej (96%) otrzymały chemioterapię, najczęściej z udziałem winorelbiny (25%), a następnie gemcytabiny (19%). W grupie kontrolnej porównywalnie często stosowano także kapecytabinę – u 18% pacjentek. Natomiast u pozostałych 4% chorych stosowano hormonoterapię. Żadna pacjentka z tej grupy nie otrzymywała innych opcji terapeutycznych raka piersi, określonych w protokole badania. Ponadto wiadomo, że 2 chore w grupie kontrolnej otrzymywały chemioterapię z udziałem dwóch leków, a jedna której przepisano chemioterapię, ostatecznie otrzymywała leczenie hormonalne.

W przypadku wystąpienia toksyczności leczenia 3. lub 4. stopnia dozwolone było wstrzymanie, opóźnienie lub redukcja dawek podawanych leków. W obu grupach terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności lub przerywano ją na podstawie decyzji pacjenta lub lekarza, albo w przypadku poważnego naruszenia protokołu (*serious non-compliance*).

Szczegóły dotyczące procedur medycznych stosowanych w próbie [REDACTED] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie – opis interwencji.

Interwencja (N = 503 <sup>a</sup> )	Kontrola (N = 247 <sup>a</sup> )	Leczenie dodatkowe
<p><u>mezylan erybuliny</u> w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu, we wlewie dożylnym przez 2-5 minut</p>	<p><u>leczenie z wyboru lekarza</u>, w tym jednolekowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia: 238 (96%), w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ winorelbina: 61 (25%)</li> <li>○ gemcytabina: 46 (19%)</li> <li>○ kapecytabina: 44 (18%)</li> <li>○ taksany: 38 (15%)</li> <li>○ antracykliny: 24 (10%)</li> <li>○ inne: 25 (10%)</li> </ul> </li> <li>• hormonoterapia: 9 (4%), w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fulwestrant: 4 (44%)</li> <li>○ letrozol: 3 (33%)</li> <li>○ eksemestan 1 (11%)</li> <li>○ tamoksyfen: 1 (11%)</li> </ul> </li> <li>• terapia biologiczna: 0 (0%)</li> <li>• radioterapia: 0 (0%)</li> <li>• wyłącznie leczenie objawowe: 0 (0%)</li> </ul>	<p><b>Dozwolone:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie niewpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny (w tym radioterapia) lub leki dozwolone w skojarzeniu z leczeniem wybranym przez lekarza</li> <li>• czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF)<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>Zabronione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne leki eksperymentalne</li> </ul>

<sup>a</sup> chore poddane randomizacji, które otrzymały erybulinę lub leczenie z wyboru lekarza;  
<sup>b</sup> dozwolone w celu kontroli neutropenii.

W opisywanej próbie dozwolone było stosowanie dodatkowych leków niewpływających na ocenę efektywności erybuliny i leków podawanych w grupie kontrolnej, z wyjątkiem jakichkolwiek innych leków eksperymentalnych. W celu kontroli neutropenii 3. lub 4. stopnia możliwe było podawanie czynników stymulujących kolonię granulocytów (G-CSF, z ang. *granulocyte colony stimulating factors*).

Dodatkowo wiadomo, że po wystąpieniu progresji dalsze leczenie raka piersi było podobne u chorych z obu grup. Szczegółowe dane dotyczące kolejnych linii leczenia stosowanych u pacjentek włączonych do próby przedstawił podrozdział 1.1.1.2.

### 2.5.4 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym próby była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) w monoterapii erybuliną w porównaniu do monoterapii przeciwnowotworowej wybranej przez lekarza (TPC) u pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, z progresją choroby pomimo stosowania od 2 do 5 schematów chemioterapii, w tym z udziałem antracyklin i taksanów, oraz co najmniej 2 schematów w leczeniu choroby zaawansowanej. Analizę OS przeprowadzono w obrębie populacji ITT, którą stanowiły wszystkie chore poddane randomizacji.

Dodatkowo autorzy opisywanego badania oceniali częstość występowania odpowiedzi obiektywnej na leczenie według kryteriów RECIST oraz czas wolny od progresji choroby, a także czas trwania od-

powiedzi. Ocenę powyższych punktów końcowych wykonywano z udziałem niezależnego badacza, który nie wiedział jakie interwencje są podawane w poszczególnych grupach (*independent masked review*). Dodatkowo zaplanowano analizę wrażliwości z udziałem lekarza prowadzącego badania bezpośrednio w danym ośrodku (*investigator review*).

[Redacted text block]

#### 2.5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) obejmowała czas od momentu randomizacji chorego do zgonu lub do daty ostatniego kontaktu (*last date known alive*). Dane te odnaleziono w publikacji [Redacted] i doniesieniu konferencyjnym [Redacted]. Istotnie statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Przeżycie całkowite; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [Redacted]

Źródło danych	erybulina (ERB)		leczenie z wyboru lekarza (TPC)		Różnica median OS*	HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana OS (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana OS (95% CI) [mies.]		
<b>Analiza wstępna (data odcięcia danych 13 maj 2009)</b>						
[Redacted]	274/508 (54%)	13,1 (11,8; 14,3)	148/254 (58%)	10,6 (9,3; 12,5)	[Redacted]	<b>0,81 (0,66; 0,99); p = 0,041</b>
<b>Druga analiza (data odcięcia danych 3 marzec 2010)</b>						
[Redacted]	386/508 (76%)	13,2 (12,1; 14,4)	203/254 (80%)	10,5 (9,2; 12,0)	[Redacted]	<b>0,81 (0,67; 0,96); p = 0,014</b>
<b>Analiza wrażliwości po wystąpieniu 572 (75%) zdarzeń</b>						
HR = 0,787 (95% CI: 0,660; 0,939); p = 0,008						
<b>Analiza bez uwzględnienia czynników dopasowania<sup>1</sup></b>						
[Redacted]	HR = 0,822 (95% CI: 0,694; 0,975); p = 0,024					
<b>Analiza nieuwzględniająca chorych nieotrzymujących przypisanego leczenia</b>						
HR = 0,806 (95% CI: 0,676; 0,960); p = 0,016						

W analizie wstępnej (po wystąpieniu 442 zgonów) wykazano istotnie większy wpływ monoterapii erybuliną w porównaniu do monoterapii innymi lekami zatwierdzonymi w leczeniu raka podawanymi z wyboru na wydłużenie czasu przeżycia. Mediana OS wynosiła 13,1 (95% CI: 11,8; 14,3) miesiąca w grupie erybuliny i 10,6 (95% CI: 9,3; 12,5) miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia zgonu w danej jednostce czasu było prawie 20% mniejsze u pacjentek otrzymujących monoterapię erybuliną w porównaniu do chorych otrzymujących inną monoterapię z wyboru lekarza, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99). Wynik był istotny statystycznie, p = 0,041. Powyższe wnioskowanie potwierdzono w drugiej analizie wykonanej po wystąpieniu 589 zdarzeń, odpowiednio mediany OS wyniosły 13,2 (95% CI: 12,1; 14,4) vs 10,5 (95% CI: 9,2; 12,0), HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,96), p = 0,014, a także w analizach wrażliwości wykonanych dla mniejszej liczby zdarzeń (572 [75%]) i z pominięciem czynników dopasowania, jak również w analizie nieuwzględniającej pacjentek nieotrzymujących przypisanej w wyniku randomizacji interwencji.

Dodatkowo autorzy opisywanego badania wykonali własny przegląd systematyczny celem identyfikacji prób klinicznych z randomizacją dotyczących chorych z zaawansowanym rakiem piersi intensywnie przeleczonych antracyklinami i taksanami. W wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że badanie [REDACTED] jest jedyną próbą kliniczną potwierdzającą skuteczność kliniczną chemioterapii w tej linii leczenia raka piersi i dodatkowo wykazującą istotny wpływ na przeżycie całkowite, a nie na przeżycie bez progresji choroby. Należy także zaznaczyć, że autorzy opisali dalsze leczenie pacjentek po wystąpieniu progresji pomimo terapii ocenianymi lekami. Różnice w dalszym leczeniu mogą zaburzać obserwowane wyniki w kontekście przeżycia całkowitego, jednakże w przypadku opisywanego badania chore z obu grup otrzymywały podobne leki w kolejnej linii leczenia (szczegóły dotyczące dalszej terapii pacjentek po wystąpieniu progresji choroby przedstawiono w podrozdziale 1.1.1.2).

#### 2.5.4.1.1 Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach [REDACTED]

Autorzy opisywanego badania wykonali dodatkową analizę OS w podgrupach chorych [REDACTED]. Wyniki dotyczące tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice znamienne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 33. Przeżycie całkowite w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszego leczenia kapecytabiną; badanie

Źródło danych	erybulina (ERB); n = 370 <sup>1</sup>	leczenie z wyboru lekarza (TPC); n = 189 <sup>1</sup>
<b>Analiza wstępna (data odcięcia danych 13 maj 2009)</b>		
		<b>HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,97)</b>
		HR = 0,94 (95% CI: 0,62; 1,44)

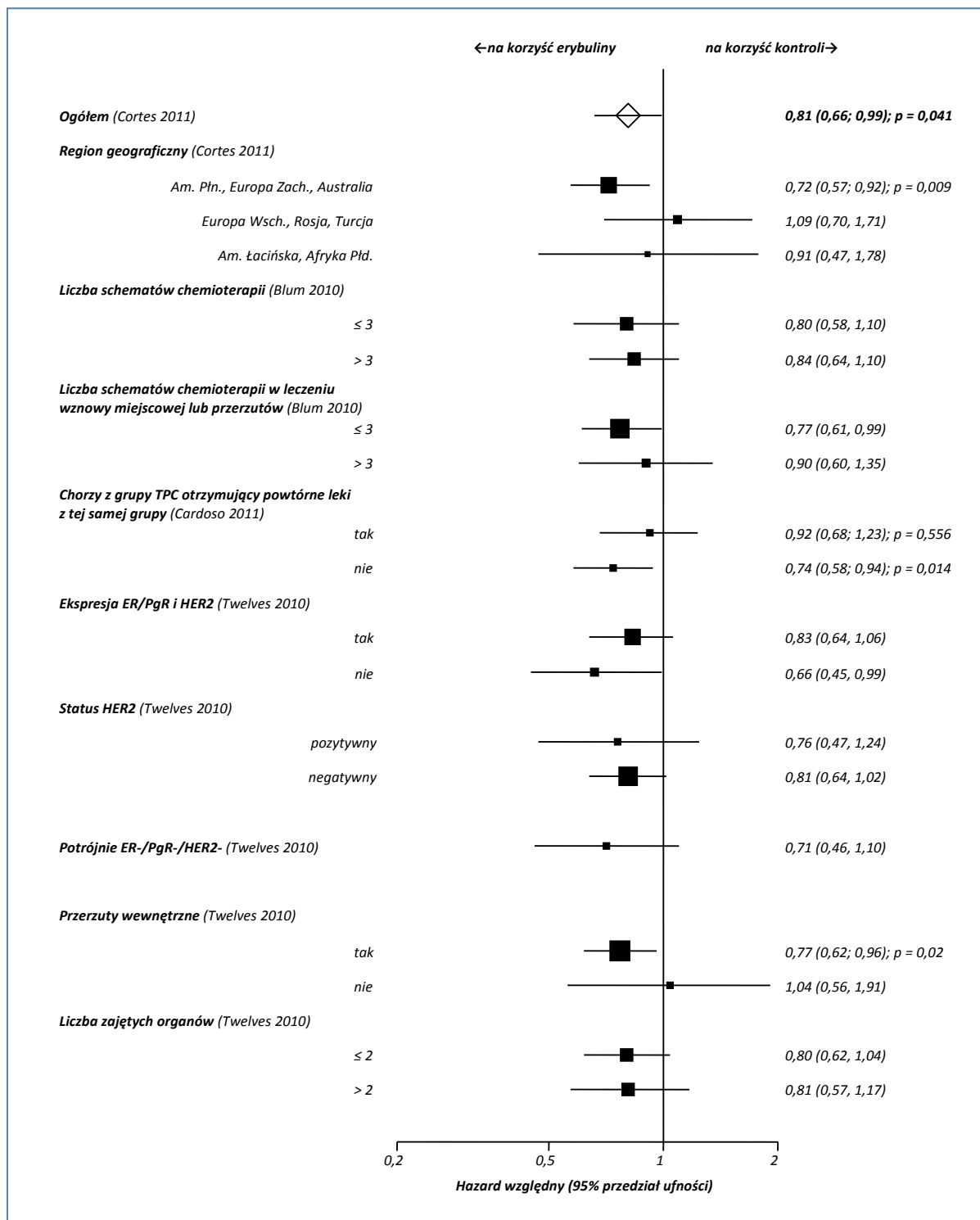
W przypadku zastosowania kapecytabiny we wcześniejszej linii leczenia ryzyko wystąpienia zgonu w danej jednostce czasu było istotnie statystycznie mniejsze u chorych z grupy erybuliny w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej, HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,97). Z kolei w podgrupie chorych nieotrzymujących kapecytabiny różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie.

#### 2.5.4.1.2 Przeżycie całkowite – analiza w pozostałych podgrupach (wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych)

W celu potwierdzenia skuteczności klinicznej erybuliny wykonano szereg analiz przeżycia w podgrupach pacjentek wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk klinicznych i demograficznych. Analizy te obejmowały okres obserwacji do momentu pierwszego odcięcia danych 12 maja 2009 roku. Na poniższym wykresie przedstawiono w sposób graficzny wyniki analizy OS w wyróżnionych podgrupach chorych.



Wykres 9. Ryzyko wystąpienia zgonu w określonych podgrupach chorych; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED].



Istotnie większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do innej monoterapii przeciwnowotworowej podawanej z wyboru lekarza (TPC) w redukcji ryzyka zgonu potwierdzono w podgrupach pacjentek, które w ramach wcześniejszych linii leczenia otrzymały nie więcej niż 3 schematy chemioterapii w leczeniu wznowy miejscowej lub przerzutów, HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,99). Skuteczność kliniczna erybuliny utrzymywała się również wtedy, gdy z analizy przeżycia wykluczono chore, które

w grupie kontrolnej otrzymały ponownie leki z tej samej grupy, HR = 0,74 (95% CI: 0,58; 0,94), p = 0,014. Ponadto różnice na korzyść erybuliny odnotowano w podgrupie pacjentek z guzami niewykazującymi ekspresji ER/PgR, (wynik był na granicy istotności statystycznej), HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,99), u pacjentek z przerzutami trzewnymi, HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), p = 0,02 oraz w przypadku tych, które pochodziły z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii, HR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,92), p = 0,009. W przypadku analiz w pozostałych podgrupach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu w terapii erybuliną w porównaniu do terapii z wyboru lekarza.

#### 2.5.4.1.3 Przeżycie całkowite – analiza w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych)

. W pierwszym z doniesień analizowano przeżycie w zależności od czasu diagnozy pierwotnego raka piersi do momentu wystąpienia pierwszego przerzutu (< 1 rok, 1-3 lat, 3-5 lat i > 5 lat). Analiza obejmowała 333 chore z dostępnymi danymi dotyczącymi oceny skuteczności erybuliny. Wyjściowe charakterystyki pacjentek były zbliżone do charakterystyk ogólnej populacji ocenianej w próbie . Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic długości przeżycia pomiędzy ocenianymi podgrupami pacjentek, p = 0,56. Natomiast w doniesieniu przedstawiono dane dotyczące oceny przeżycia w różnych podgrupach wiekowych chorych leczonych erybuliną (N = 508). Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Przeżycie całkowite w zależności od wieku; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie

Źródło danych	Mediana OS [mies.], N = 508				Ocena istotności statystycznej
	< 50 lat, n = 161	50-59 lat, n = 174	60-69 lat, n = 129	> 70 lat, n = 44	
	11,8	13,6	13,8	14,2	NS

NS – nieistotne statystycznie.

Mediana OS w grupie erybuliny zwiększała się wraz z wiekiem chorych. U pacjentek młodszych niż 50 lat wynosiła 11,8 miesiąca, a u chorych w wieku powyżej 70 lat była równa 14,2 miesiąca. Opisana zależność nie była istotna statystycznie w analizie uwzględniającej wiek jako zmienną kategoriową oraz jako zmienną ciągłą, odpowiednio p = 0,40 i p = 0,10.

#### 1.1.1.1.1 Skumulowane przeżycie całkowite

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące prawdopodobieństwa skumulowanego przeżycia całkowitego dla drugiej analizy skuteczności klinicznej (data odcięcia danych 3 marzec 2010).

Tabela 35. Skumulowane przeżycie całkowite; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Źródło danych	Przeżycie	erybulina (ERB)	leczenie z wyboru lekarza (TPC)
<b>Analiza wstępna (data odcięcia danych 12 maj 2009)</b>			
	12-miesięczne	53,9%	43,7%
<b>Druga analiza (data odcięcia danych 3 marzec 2010)</b>			
	12-miesięczne	54,5%	42,8%
	24-miesięczne	21,9%	19,2%

Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia było większe u chorych w grupie erybuliny w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej i wynosiło około 54% vs 43% zarówno w analizie wstępnej, jak i dodatkowej analizie przeprowadzonej po dłuższym okresie obserwacji. W doniesieniu podano również dane dotyczące prawdopodobieństwo 24-miesięcznego przeżycia całkowitego, które w momencie przeprowadzania drugiej analizy w ocenianych grupach wynosiło odpowiednio 21,9% vs 19,2%.

#### 2.5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Powyższy punkt końcowy zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do daty wystąpienia pierwszej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu (censored).

Wszelkie dane dotyczące oceny PFS zamieszczono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne statystycznie różnice.

Tabela 36. Przeżycie wolne od progresji choroby; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Źródło danych	Populacja	erybulina (ERB)		leczenie z wyboru lekarza (TPC)		Różnica median pFS*	HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]		
<b>Ocena niezależna (independent review)</b>							
	ITT	357/508 (70%)	3,7 (3,3; 3,9)	164/254 (65%)	2,2 (2,1; 3,4)		0,87 (0,71; 1,05); p = 0,137
	<i>per protocol</i>	326/459 (71%)	bd.	147/216 (68%)	bd.		<b>0,79 (0,64; 0,96); p = 0,020</b>
	chore z Am. Płn., Europy Zach., Australii	bd.	3,3	bd.	2,2		0,843 (0,666; 1,066); p = 0,153

Źródło danych	Populacja	erybulina (ERB)		leczenie z wyboru lekarza (TPC)		Różnica median PFS*	HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]		
<b>Ocena lokalna przez badacza (<i>investigator review</i>)</b>							
█	ITT	429/508 (84%)	3,6 (3,3; 3,7)	206/254 (81%)	2,2 (2,0; 2,6)	█	<b>0,76 (0,64; 0,90); p = 0,002</b>
	<i>per protocol</i>	396/459 (86%)	bd.	183/216 (85%)	bd.	█	<b>0,72 (0,60; 0,86); p = 0,0004</b>

W populacji ITT obie zaplanowane oceny wskazywały na większą skuteczność erybuliny podawanej w monoterapii w porównaniu do innych monoterapii stosowanych w leczeniu raka piersi w wydłużeniu czasu do wystąpienia progresji choroby. Jednakże istotne statystycznie różnice między analizowanymi grupami wykazano jedynie w ocenie wykonanej przez lekarza prowadzącego (*investigator review*), odpowiednio mediany PFS 3,6 (95% CI: 3,3; 3,7) vs 2,2 (95% CI: 2,0; 2,6) miesiąca, HR = 0,76 (95% CI: 0,64; 0,90), p = 0,002. Autorzy próby █ podkreślili, że rozbieżności powyższych wyników mogły wynikać z faktu większej liczby przypadków cenzorowanych przez niezależnego badacza niż przez lekarza prowadzącego (odpowiednio 241 vs 127), co z kolei wpływało na różnice w liczbie zdarzeń uwzględnionych w obu ocenach (odpowiednio 521 vs 635). Powyższe może wynikać z faktu, iż ocenę obrazową przerywano w momencie stwierdzenia przez badacza progresji choroby, co spowodowało zwiększenie częstości cenzorowania w ocenie niezależnej, w której stwierdzano jedynie progresję zmian niemierzalnych, w przypadku pojawienia się zupełnie nowych zmian lub gdy progresja dotyczyła zmian innych niż docelowe. W przypadku populacji *per protocol* zarówno ocena niezależna, jak i lekarza prowadzącego, wykazała znamienne różnice na korzyść grupy erybuliny, odpowiednio HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,020 i HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,86), p = 0,0004.

Również w podgrupie pacjentek pochodzących z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii ryzyko wystąpienia progresji było niższe w przypadku stosowania erybuliny w porównaniu do schematów leczenia stosowanych z wyboru, ale wynik nie był istotny statystycznie, p = 0,153.

#### 2.5.4.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych)

W pierwszym z wymienionych doniesień czas przeżycia wolny od progresji oceniano w zależności od czasu od rozpoznania pierwotnego raka piersi do momentu stwierdzenia pierwszego przerzutu. Do oceny włączono 333 chore, które w celu wykonania obliczeń poddano stratyfikacji, wyróżniając

4 podgrupy różniące się długością powyższego okresu: < 1 rok, 1-3 lata, 3-5 lat i > 5 lat.

Tabela 37. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od wieku; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie

Źródło danych	Mediana PFS [mies.], N = 508				Ocena istotności statystycznej
	< 50 lat, n = 161	50-59 lat, n = 174	60-69 lat, n = 129	> 70 lat, n = 44	
	3,5	3,7	3,8	4,2	p = 0,36

Czas do wystąpienia progresji u chorych leczonych erybuliną zwiększała się wraz z wiekiem, mediany PFS w podgrupach pacjentek w wieku < 50 lat i > 70 lat wynosiły odpowiednio 3,5 i 4,2 miesiąca. Zależność pomiędzy czasem przeżycia wolnym od progresji a wiekiem chorych leczonych erybuliną nie była znamienne statystycznie, p = 0,36.

### 2.5.4.3 Najlepsza odpowiedź na leczenie

Autorzy badania oceniali odpowiedź na leczenie na podstawie zmian w obrazie radiologicznym w oparciu o kryteria RECIST. Ocena wykonywana była w trakcie leczenia co 8 tygodni lub w krótszych odstępach czasu, jeżeli podejrzewano progresję choroby. Natomiast w przypadku pacjentek wykazujących całkowitą lub częściową odpowiedź lub stabilną chorobę, które przerwały leczenie przed wystąpieniem progresji, ocena była kontynuowana do momentu jej wystąpienia lub rozpoczęcia nowej terapii raka piersi.

#### 2.5.4.3.1 Całkowita odpowiedź (CR)

Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*) musiała być potwierdzona w dwóch ocenach wykonanych w odstępie co najmniej 4 tygodni. Dane dotyczące częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED].

Ocena	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
niezależna (independent review)	468	3	1%	214	0	0%	[REDACTED]
przez lekarza prowadzącego (investigator review)	468	1	< 1%	214	0	0%	[REDACTED]

NS nieistotne statystycznie

#### 2.5.4.3.2 Odpowiedź częściowa (PR)

W przypadku stwierdzenia odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *partial response*) konieczne było wykonanie ponownej oceny radiologicznej po upływie co najmniej 4 tygodni. W tabeli poniżej zamieszczono liczbę i odsetek chorych, u których potwierdzono częściową odpowiedź na terapię. Znamienność statystyczną różnic zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź częściową; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED].

Ocena	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
niezależna (independent review)	468	54	12%	214	10	5%	[REDACTED]
przez lekarza prowadzącego (investigator review)	468	61	13%	214	16	7%	[REDACTED]

### 1.1.1.1.2 Choroba stabilna (StD)

W próbie oceniano pacjentów ze stabilną chorobą (StD, z ang. *stable disease*). Wyniki tej oceny przedstawiono w publikacji. Dodatkowe dane dotyczące częstości występowania StD w grupie erybuliny w zależności od czasu do wystąpienia pierwszego przerzutu opublikowano w doniesieniu konferencyjnym. Dane na temat liczby i odsetka pacjentek uzyskujących stabilną chorobę przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast w kolejnej zamieszczono dane dotyczące częstości występowania tej odpowiedzi w podgrupach pacjentek leczonych erybuliną, wyróżnionych na podstawie długości okresu od diagnozy do momentu wystąpienia pierwszego przerzutu raka piersi (< 1 rok, 1-3 lata, 3-5 lat i > 5 lat).

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych uzyskujących stabilną chorobę; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Ocena	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
niezależna (independent review)	468	208	44%	214	96	45%	
przez lekarza prowadzącego (investigator review)	468	219	47%	214	96	45%	

NS nieistotne statystycznie

Tabela 41. Częstość występowania stabilnej choroby w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czasu do wystąpienia pierwszego przerzutu; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie

Źródło danych	Czas do wystąpienia pierwszego przerzutu, N = 333				Ocena istotności statystycznej
	< 1 rok (%)	1-3 lata (%)	3-5 lat (%)	> 5 lat (%)	
	42,11%	44,26%	47,56%	44,44%	NS

NS nieistotne statystycznie.

Nie zaobserwowano, aby częstość występowania StD różniła się pomiędzy ocenianymi podgrupami pacjentek leczonymi erybuliną. Wynosiła ona około 42% i 44%, odpowiednio w podgrupie pacjentek z pierwszym przerzutem występującym krócej niż po roku od diagnozy pierwotnego raka piersi i w podgrupie, w której czas ten wynosił ponad 5 lat (doniesienie).

### 1.1.1.1.3 Progresja choroby (PD)

Poniższa tabela zawiera dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*). Istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Ocena	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
niezależna (independent review)	468	190	41%	214	105	49%	
przez lekarza prowadzącego (investigator review)	468	176	38%	214	97	45%	

NS nieistotnie statystycznie

### 1.1.1.1.4 Odpowiedź niemożliwa do oceny

W próbie rejestrowano również chore, u których ocena odpowiedzi radiologicznej nie była możliwa (*not evaluable*). Dane dotyczące tych pacjentek przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których nie była możliwa ocena odpowiedzi radiologicznej; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Ocena	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
niezależna (independent review)	468	12	3%	214	3	1%	
przez lekarza prowadzącego (investigator review)	468	11	2%	214	5	2%	

NS nieistotnie statystycznie



### 1.1.1.1.5 Odpowiedź nieznaną

Poniższa tabela zawiera dane na temat chorych, u których odpowiedź radiologiczna nie była znana (*unknown*). Dane te zamieszczono w publikacji [redacted].

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią nieznaną; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [redacted].

Ocena	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
niezależna ( <i>independent review</i> )	468	1	< 1%	214	0	0%	[redacted]
przez lekarza prowadzącego ( <i>investigator review</i> )	468	0	0%	214	0	0%	[redacted]

NS nieistotne statystycznie

### 2.5.4.4 Odpowiedź obiektywna (ORR)

We włączonym badaniu oceniano chore wykazujące obiektywną odpowiedź, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR). W publikacji [redacted] przedstawiono dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi obiektywnej (ORR, z ang. *objective response rate*) ogółem we włączonej populacji. W doniesieniu konferencyjnym [redacted] zaprezentowano wyniki oceny ORR w podgrupie chorych z przerzutami trzewnymi (*visceral disease*), do której kwalifikowano w momencie stwierdzenia zmian nowotworowych (docelowych lub innych) w nadnerczach, wątrobie, płucach, opłucnej, jamie otrzewnej lub osierdziowej, śledzionie lub tchawicy (z wyjątkiem zmian w mózgu). Obie analizy obejmowały okres leczenia do momentu analizy wstępnej (data odcięcia danych 12 maj 2009) i bazowały na danych z oceny wykonanej przez niezależnego badacza (*independent review*). W poniższej tabeli przedstawiono wszelkie dane dotyczące oceny powyższego punktu końcowego. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Źródło danych	Populacja	erybulina (ERB)		leczenie z wyboru lekarza (TPC)		RB (95% CI)*
		n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
<b>Ocena niezależna (independent review)</b>						
	chore z chorobą mierzalną ( <i>measurable</i> )	57/468	12% (9,4%; 15,5%)	10/214	5% (2,3%; 8,4%)	<b>p = 0,002</b>
	chore z przerzutami trzewnymi ( <i>visceral disease</i> )	413 <sup>1</sup>	11,0%	211 <sup>1</sup>	5,0%	
<b>Ocena przez lekarza prowadzącego (investigator review)</b>						
	chore z chorobą mierzalną ( <i>measurable</i> )	62/468	13% (10,3%; 16,7%)	16/214	7% (4,3%; 11,9%)	<b>p = 0,028</b>

2.5.4.4.1 Odpowiedź obiektywna w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych)

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi obiektywnej w określonych grupach wiekowych chorych i w zależności od czasu od momentu diagnozy raka piersi do wystąpienia pierwszego przerzutu. Dane te przedstawiono odpowiednio w doniesieniach i

Tabela 46. Częstość występowania odpowiedzi obiektywnej w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie

Źródło danych	Cecha	Liczba i odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią, n*/N (%)				Ocena istotności statystycznej
		< 1 rok	1-3 lata	3-5 lat	> 5 lat	
(N = 333)	czas do wystąpienia pierwszego przerzutu	< 1 rok	1-3 lata	3-5 lat	> 5 lat	NS
		15,8%	9,8%	7,3%	16,5%	
(N = 468)	wiek	< 50 lat	50-59 lat	60-69 lat	> 70 lat	p = 0,25
		21/146 (14,4%)	23/157 (14,7%)	10/123 (8,1%)	3/42 (7,1%)	

Częstość występowania odpowiedzi obiektywnej w podgrupie chorych poniżej 50 roku życia wynosiła 14,4%, i zmniejszała się wraz z wiekiem, u pacjentek w podeszłym wieku (> 70 roku życia) wynosiła 7,1%. Jednak zależność częstości odpowiedzi obiektywnej od wieku nie była istotna statystycznie, p = 0,25.

Nie wykazano również istotnej statystycznie zależności pomiędzy częstością występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie erybuliną a długością czasu do wystąpienia pierwszego przerzutu. Odsetek odpowiedzi obiektywnych był zbliżony (około 16%) w podgrupach chorych z czasem do wystąpienia pierwszego przerzutu krótszym niż rok oraz tych, u których czas ten był dłuższy i wynosił ponad 5 lat.

#### 2.5.4.5 Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)

Odpowiedź klinicznie istotną (CBR, z ang. *clinical benefit rate*) zdefiniowano jako całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) lub chorobę stabilną (StD), utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy. Dane dotyczące częstości występowania tej odpowiedzi w populacji ogólnej w publikacji, a dodatkowo analizę w podgrupie chorych z przerzutami trzewnymi odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym. Dane te zestawiono w tabeli poniżej. Różnice znamienne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź klinicznie istotną; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Źródło danych	Populacja	erybulina (ERB)		leczenie z wyboru lekarza (TPC)		RB (95% CI)*
		n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
<b>Ocena niezależna (independent review)</b>						
	Ogólna	106/468	<b>23%</b> (18,9%; 26,7%)	36/214	17% (12,1%; 22,5%)	

Źródło danych	Populacja	erybulina (ERB)		leczenie z wyboru lekarza (TPC)		RB (95% CI)*
		n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	
	chore z przerzutami trzewnymi ( <i>visceral disease</i> )	90*/413 <sup>1</sup>	21,7%	35*/211 <sup>1</sup>	16,6%	
<b>Ocena lokalna przez badacza (<i>investigator review</i>)</b>						
	Ogólna	130/468	28% (23,8%; 32,1%)	43/214	20% (14,9%; 26,1%)	

NS nieistotne statystycznie

#### 2.5.4.5.1 Odpowiedź klinicznie istotna w grupie chorych leczonych erybuliną (w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych)

W doniesieniach konferencyjnych [redacted] i [redacted] przedstawiono wynik oceny częstości występowania CBR odpowiednio w zależności od wieku i czasu do wystąpienia pierwszego przerzutu. Do powyższych ocen włączono odpowiednio 468 i 333 chore otrzymujące monoterapię erybuliną w badaniu [redacted]. Dane dotyczące częstości występowania CBR w wyróżnionych podgrupach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi klinicznie istotnej w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie [redacted]

Źródło danych	Cecha	Liczba i odsetek chorych z CBR, n*/N (%)				Ocena istotności statystycznej
		< 1 rok	1-3 lata	3-5 lat	> 5 lat	
	czas do wystą-					NS

Źródło danych	Cecha	Liczba i odsetek chorych z CBR, n*/N (%)				Ocena istotności statystycznej
(N = 333)	pienia pierwszego przerzutu	23,7%	18,9%	15,9%	28,6%	
(N = 468)	wiek	< 50 lat 32/146 (21,9%)	50-59 lat 38/157 (24,2%)	60-69 lat 27/123 (22,0%)	> 70 lat 9/42 (21,4%)	p = 0,96

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Odpowiedź klinicznie istotna występowała u około 22-24% chorych we wszystkich grupach wiekowych. Oceniana zależność pomiędzy odsetkiem pacjentek z CBR a ich wiekiem nie uzyskała progu znamienności statystycznej, p = 0,96.

Autorzy doniesienia podali informację, że częstość występowania odpowiedzi klinicznie istotnej była zbliżona w ocenianych podgrupach wyróżnionych ze względu na długość czasu do wystąpienia pierwszego przerzutu raka piersi (i wynosiła od 16% do 29%).

#### 2.5.4.6 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Ocena czasu trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*) obejmowała okres od momentu wystąpienia odpowiedzi na leczenie do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu z chorym. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny DOR u chorych włączonych do próby (publikacja).

Tabela 49. Czas trwania odpowiedzi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) (95% CI) [mies.]		Różnica median DOR*	Ocena istotności statystycznej
erybulina (ERB)	leczenie z wyboru lekarza (TPC)		
4,2 (3,8; 5,0)	6,7 (6,7; 7,0)		p = 0,159

Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych leczonych erybuliną wynosiła 4,2 (95% CI: 3,8; 5,0) miesiąca i była krótsza o 2,5 miesiąca od mediany DOR odnotowanej u chorych w grupie kontrolnej, wynoszącej 6,7 (95% CI: 6,7; 7,0) miesiąca. Różnica median między grupami nie była istotna statystycznie, p = 0,159.

#### 1.1.1.2 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji choroby

Po zakończeniu próby chore obserwowano w celu określenia rodzaju dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby. Dane dotyczące kolejnych linii leczenia stosowanych u pacjentek z obu grup po zakończeniu badania (*post-trial treatment*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych otrzymujących dalszą terapię po zakończeniu badania

Rodzaj leczenia	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			Ocena istotności statystycznej
	N	n	%	N	n	%	
chemioterapia	503	274	54%	247	123	50%	NS
hormonoterapia	503	52	10%	247	30	12%	NS
radioterapia	503	34	7%	247	8	3%	NS

NS nieistotne statystycznie.

Po zakończeniu badania ponad połowa pacjentek z obu grup w kolejnej linii leczenia otrzymywała chemioterapię. Ponadto leczenie hormonalne otrzymało 10% i 12% chorych odpowiednio z grupy erybuliny i grupy kontrolnej. Natomiast najrzadziej stosowano radioterapię – u 3-7% chorych. Autorzy badania podali informację, że różnice między grupami w częstości stosowania powyższych rodzajów kolejnej linii leczenia nie były istotne statystycznie.

### 2.5.5 Bezpieczeństwo

W próbie ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w obrębie chorych poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę erybuliny lub leków przydzielonych przez lekarza w grupie kontrolnej (populacja mITT).

Ocena bezpieczeństwa obejmowała obserwację chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, jak również częstości ich występowania (w tym działań związanych z leczeniem) wraz z określeniem stopnia ich ciężkości.

W publikacji przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa do momentu pierwszego odcięcia danych w dniu 12 maja 2009 roku. Dodatkowe dane przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych i .

#### 2.5.5.1 Działania niepożądane prowadzące do zgonu

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych, które były przyczyną zgonu (*fatal adverse events*).

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

AEs prowadzące do zgonu	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Ogółem	503	20	4%	247	18	7%	
Związane z leczeniem	503	5		247	2		

NS nieistotne statystycznie

Działania niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupie erybuliny w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 4% vs 7% (wynik był na granicy istotności statystycznej). Autorzy próby podali informację, że w pięciu (1%) przypadkach opisywane działania były związane z leczeniem erybuliną (gorączka neutropeniczna, infekcja płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, duszności), natomiast w dwóch (1%) miały związek z terapią stosowaną z wyboru lekarza w grupie kontrolnej (gorączka neutropeniczna, aspergiloza).

### 1.1.1.3 Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

W badaniu podano liczbę chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, dane pochodzą z okresu do daty pierwszego odcięcia (12 maj 2009). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Przyczyna zakończenia leczenia	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Działania niepożądane	503	67	13%	247	38	15%	

NS nieistotne statystycznie

Działania niepożądane były przyczyną zakończenia leczenia u podobnego odsetka chorych z grupy erybuliny oraz z grupy kontrolnej, odpowiednio 13% i 15%. Oszacowane ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych

### 2.5.5.2 Poważne działania niepożądane

W badaniu odnotowano poważne działania niepożądane (SAEs, z ang. *serious adverse events*). Dane dotyczące częstości ich występowania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożdanymi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
	503	126	25%	247	64	26%	

NS nieistotne statystycznie

Ogółem częstość występowania poważnych działań niepożądanych wynosiła około 25% i nie różniła się istotnie statystycznie w grupie z erybuliną w porównaniu do grupy z monoterapią z wyboru lekarza.

### 2.5.5.3 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące pacjentek, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z leczeniem (SAEs, z ang. *treatment-related serious adverse events*) do momentu pierwszego odcięcia danych. Dane te zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Źródło danych	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
	503	60*	12%	247	17*	7%	

Do daty pierwszego odcięcia danych SAEs związane z leczeniem obserwowano istotnie statystycznie częściej u pacjentek z grupy ERB w porównaniu do chorych z grupy TPC, odpowiednio u 60 (12%) vs 17 (7%),

### 2.5.5.4 Działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane w postaci liczby i odsetka chorych włączonych do próby, u których odnotowano działania niepożądane (AEs, z ang. *adverse events*). Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.



Tabela 55. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
503	497	99%	247	230	93%	

NS nieistotne statystycznie

Do daty pierwszego odcięcia danych (12 maj 2009) prawie wszystkie chore w obu grupach raportowały wystąpienie działania niepożądanego (99% i 93% odpowiednio w grupie z erybuliną i leczeniem z wyboru lekarza). Większość odnotowanych AEs miała 1. lub 2. stopień nasilenia.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym zaznaczono, że częstość występowania AEs była zbliżona w 4 podgrupach chorych leczonych erybuliną (N = 333) wyróżnionych na podstawie czasu do stwierdzenia pierwszego przerzutu (< 1 rok, 1-3 lat, 3-5 lat i > 5 lat).

### 2.5.5.5 Hematologiczne działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych występujących u chorych w próbie. Dodatkowe dane z analizy w podgrupach odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych i. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z hematologicznymi działaniami niepożądanymi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Działanie niepożądane	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Ogółem</b>							
Neutropenia	503	260	52%	247	73	30%	
Gorączka neutropeniczna	503	23	5%	247	4	2%	
Leukopenia	503	116	23%	247	28	11%	
Niedokrwistość	503	94	19%	247	56	23%	
<b>3. stopień</b>							

Działanie niepożądane	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Neutropenia	503	106	21%	247	35	14%	
Leukopenia	503	59	12%	247	12	5%	
Niedokrwistość	503	9	2%	247	8	3%	
<b>4. stopień</b>							
Neutropenia	503	121	24%	247	17	7%	
Leukopenia	503	11	2%	247	2	1%	
Niedokrwistość	503	1	< 1%	247	1	< 1%	

NS nieistotnie statystycznie

Ogółem hematologiczne działania niepożądane występowały częściej w grupie erybuliny w porównaniu do grupy kontrolnej,

Pomimo zwiększonej częstości występowania neutropenii, odsetek chorych z gorączką neutropeniczną był niewielki i w analizowanych grupach wynosił odpowiednio 5% vs 2%,

Podobne wyniki uzyskano w ocenie częstości występowania opisywanych działań niepożądanych 3. stopnia ciężkości.

W badaniu odnotowano także hematologiczne działania niepożądane 4. stopnia, ale częstość ich występowania w przypadku leukopenii i niedokrwistości była niewielka ( $\leq 2\%$ ) i porównywalna w obu grupach. Jedynie neutropenia 4. stopnia była raportowana 3,5-krotnie częściej w grupie erybuliny w porównaniu do kontroli, odpowiednio przez 21% vs 7% chore,

W ocenie lekarza neutropenia była najczęstszym hematologicznym AEs 3. lub 4. stopnia w grupie erybuliny (45% chorych), natomiast w ocenie laboratoryjnej częstość jej występowania była jeszcze większa (57%). Ponadto wiadomo, że w ramach jednego cyklu terapii wspomnianym lekiem najniższą

liczbę neutrofilów (*nadir*) stwierdzano średnio po około 13 dniach, podczas gdy poprawa (wystąpienie neutropenii ≤ 2. stopnia) następowała po 8 dniach. Neutropenia 3. lub 4. stopnia była najczęściej obserwowanym hematologicznym działaniem niepożądanym również w grupie kontrolnej u pacjentek, które otrzymywały leki z grupy taksanów, winorelbinę i gemcytabinę (łącznie u 47/145 [32%] pacjentek).

Z kolei we wspomnianych doniesieniach częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia w grupie erybuliny była zbliżona zarówno w analizowanych podgrupach wiekowych pacjentek (< 50, 50-59, 60-60 i > 70 lat) ( ), jak i w podgrupach wyróżnionych na podstawie długości czasu do momentu wystąpienia pierwszego przerzutu (< 1 rok, 1-3 lata, 3-5 lat i > 5 lat) ( ). Nie odnotowano również związku pomiędzy częstością występowania pozostałych hematologicznych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia (leukopenii i limfopenii) a momentem rozpoznania pierwszego przerzutu ( ).

#### 2.5.5.5.1 Chorzy wymagający kontroli neutropenii

W celu kontroli neutropenii zmniejszono lub opóźniono podanie dawki leku, albo podawano czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, z ang. *granulocyte colony stimulating factors*). Poniższa tabela zawiera dane w postaci liczby i odsetka chorych wymagających powyższych interwencji. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 57. Liczba i odsetek chorych wymagających kontroli neutropenii; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
503	89	18%	247	19	8%	

Chore w grupie erybuliny ponad 2-krotnie częściej wymagały kontroli neutropenii w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej, odpowiednio 18% vs 8%,

#### 1.1.1.4 Modyfikacja leczenia

W obu grupach leczenie było modyfikowane w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia nasilenia. W tym celu dawki podawanych leków mogły być wstrzymane, opóźnione lub zredukowane.

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych, u których konieczna była powyższa modyfikacja leczenia.

Tabela 58. Liczba i odsetek chorych wymagających modyfikacji leczenia; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Modyfikacja dawkowania	erybulina (ERB)			leczenie z wyboru lekarza (TPC)			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
redukcja	503	145	29%	238	63	26%	
opóźnienie	503	248	49%	238	98	41%	
przerwanie	503	28	6%	238	21	9%	

NS nieistotne statystycznie

W obu grupach najczęściej opóźniano podanie kolejnej dawki leku, u 49% pacjentek w grupie erybuliny i 41% w grupie kontrolnej. Z kolei redukcja dawki konieczna była u 29% i 26% chorych z tych grup. Najmniej pacjentek (6% i 9%) wymagało okresowego przerwania (*interruption*) terapii. Poszczególne modyfikacje schematu leczenia były stosowane porównywalnie często w porównywanych grupach.

#### 2.5.5.6 Niehematologiczne działania niepożądane

Chore włączone do badania raportowały szereg niehematologicznych działań niepożądanych. Dane dotyczące częstości ich występowania przedstawiono w tabeli poniżej. Istotność statystyczną różnic zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 59. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne niehematologiczne działania niepożądane; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

AEs	erybulina (ERB), N = 503			leczenie w wyborze lekarza (TPC), N = 247			RR (95% CI)*		
	ogółem n (%)	3. stopień n (%)	4. stopień n (%)	ogółem n (%)	3. stopień n (%)	4. stopień n (%)	ogółem	3. stopień	4. stopień
Zmęczenie/astenia <sup>1</sup>	270 (54%)	41 (8%)	3 (1%)	98 (40%)	25 (10%)	0 (0%)			
Utrata włosów	224 (45%)	nd.	nd.	24 (10%)	nd.	nd.			
Neuropatia obwodowa <sup>2</sup>	174 (35%)	39 (8%)	2 (< 1%)	40 (16%)	5 (2%)	0 (0%)			
Nudności	174 (35%)	6 (1%)	0 (0%)	70 (28%)	6 (2%)	0 (0%)			
Zaparcia	124 (25%)	3 (1%)	0 (0%)	51 (21%)	2 (1%)	0 (0%)			
Ból stawów/mięśni	109 (22%)	2 (< 1%)	0 (0%)	29 (12%)	3 (1%)	0 (0%)			
Utrata masy ciała	107 (21%)	3 (1%)	0 (0%)	35 (14%)	1 (< 1%)	0 (0%)			
Gorączka	105 (21%)	1 (< 1%)	0 (0%)	31 (13%)	1 (< 1%)	0 (0%)			
Utrata apetytu ( <i>anorexia</i> )	98 (19%)	2 (< 1%)	0 (0%)	32 (13%)	3 (1%)	0 (0%)			
Ból głowy	97 (19%)	2 (< 1%)	0 (0%)	29 (12%)	0 (0%)	1 (< 1%)			
Biegunka	92 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (18%)	0 (0%)	0 (0%)			
Wymioty	91 (18%)	4 (1%)	1 (< 1%)	44 (18%)	3 (1%)	0 (0%)			
Ból pleców	79 (16%)	3 (1%)	1 (< 1%)	18 (7%)	3 (1%)	1 (< 1%)			

AEs	erybulina (ERB), N = 503			leczenie w wyborze lekarza (TPC), N = 247			RR (95% CI)*		
	ogółem	3. stopień	4. stopień	ogółem	3. stopień	4. stopień	ogółem	3. stopień	4. stopień
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Duszności	79 (16%)	18 (4%)	0 (0%)	31 (13%)	6 (2%)	1 (<1%)	██████████	██████████	██████████
Kaszel	72 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	██████████	██	██
Ból kości	60 (12%)	9 (2%)	0 (0%)	23 (9%)	4 (2%)	0 (0%)	██████████	██████████	██
Ból kończyn	57 (11%)	5 (1%)	0 (0%)	25 (10%)	3 (1%)	0 (0%)	██████████	██████████	██
Zapalenie błon śluzowych	43 (9%)	7 (1%)	0 (0%)	25 (10%)	5 (2%)	0 (0%)	██████████	██████████	██
Zespół ręka-stopa	7 (1%)	2 (< 1%)	0 (0%)	34 (14%)	9 (4%)	0 (0%)	██████████	██████████	██
Nadwrażliwość na podawane leki	4 (1%)	bd.	bd.	1 (< 1%)	bd.	bd.	██████████	██	██

NS nieistotnie statystycznie.

Na ogół działania niepożądane występowały częściej w grupie erybuliny w porównaniu do grupy kontrolnej [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED] zmęczenia i astenii (najczęstsze AE w obu grupach, występujące odpowiednio u 54% i 40% pacjentek), utraty włosów, utraty masy ciała, utraty apetytu, bólu stawów, mięśni, głowy i pleców, jak również gorączki oraz kaszlu. [REDACTED]

W próbie [REDACTED] odsetek chorych z działaniami niepożądanymi 3. stopnia był niewielki i wynosił około 1% w obu grupach, z wyjątkiem zmęczenia i astenii oraz neuropatii obwodowej 3. stopnia występujących u 8% chorych otrzymujących monoterapię erybuliną, oraz zespołu ręka-stopa raportowanego u 4% pacjentek otrzymujących leczenie z wyboru lekarza w grupie kontrolnej. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto w obu grupach odnotowano kilka przypadków działań niepożądanych 4. stopnia, spośród których najczęstszym było zmęczenie i astenia oraz neuropatia obwodowa (odpowiednio u 3 i 2 pacjentek w grupie erybuliny). W przypadku drugiego z wymienionych działań, u chorych kontynuujących leczenie z czasem uzyskiwano kontrolę nasilenia objawów do 1. lub 2. stopnia, za pomocą redukcji i opóźnienia kolejnych dawek leków. Analizowane grupy nie różniły się istotnie statystycznie również pod względem odsetka chorych z AEs 4. stopnia nasilenia.

Dodatkowo wiadomo, że neuropatia obwodowa 3. lub 4. stopnia występowała podobnie często w podgrupie pacjentek, u których przed włączeniem do badania była obecna neuropatia 1. lub 2. stopnia w porównaniu do pacjentek bez tego działania niepożądanego (odpowiednio 13/103 [13%] vs 29/386 [8%]). Z kolei w doniesieniach konferencyjnych [REDACTED] i [REDACTED] podano, że częstość występowania neuropatii w grupie erybuliny nie zwiększała się wraz z wiekiem pacjentek (w ocenianych podgrupach wiekowych < 50, 50-59, 60-69 i > 70 lat wynosiła 0,6-4,5%), ani nie różniła się w podgrupach pacjentek z określonym czasem do wystąpienia pierwszego przerzutu (< 1 rok, 1-3 lata, 3-5 lat i > 5 lat).

## 2.6 Erybulina – badania bez randomizacji

### 2.6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano [redacted] badania bez randomizacji i grupy kontrolnej, oceniające efektywność erybuliny w leczeniu zaawansowanego raka piersi u chorych intensywnie przeleczonych chemioterapią (w tym antracyklinami oraz taksanami). [redacted]

[redacted]. Wszystkie [redacted] były prospektywne badaniami klinicznymi II fazy bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia, które przeprowadzono w wielu ośrodkach (próby wieloośrodkowe).

We włączonych badaniach mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii wyniosła 3-4 [redacted]

Szczegóły metodyki analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Metodyka badań obserwacyjnych uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej erybuliny, badania [redacted], [redacted], [redacted].

Badanie	Rodzaj badania	Okres leczenia	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
[redacted]	Prospektywne badanie obserwacyjne II fazy	mediana 85 dni (zakres 1-435) mediana (zakres) liczby cykli leczenia wynosiła 5 (1-20)	[redacted]	[redacted]	wieloośrodkowe (22 ośrodki w Japonii)	Eisai Inc.
[redacted]	Prospektywne badanie obserwacyjne II fazy	mediana liczby cykli terapii erybuliną wynosiła 4 (zakres: 1-27)	[redacted]	[redacted]	78 (USA i Europa Zachodnia)	Eisai Medical Research
[redacted]	Prospektywne badanie obserwacyjne II fazy	mediana liczby cykli leczenia erybuliną wynosiła 2,5 dla cyklu 28-dniowego i 4 dla cyklu 21-dniowego	[redacted]	[redacted]	23 (USA)	badanie częściowo finansowane przez Eisai Medical Research

W trzech analizowanych badaniach stosowano leczenie w ramach 21-dniowego cyklu (zalecane postępowanie), i mediana liczby otrzymanych cykli była podobna w poszczególnych badaniach (4-5 cykli). Ponadto, chore z badania [redacted] otrzymywały początkowo lek w ramach 28-dniowego cyklu, i grupa ta otrzymała liczbę cykli o medianie 2,5, jednak dawkowanie to zostało zmienione na cykl 21-dniowy z uwagi na występowanie neutropenii (autorzy badania przedstawili jednak wyniki osobno dla obu tych cykli). Włączone badania były badaniami bez randomizacji o dobrej jakości, [redacted]



Wszystkie próby były badaniami wieloośrodkowymi. Badanie [REDACTED] zostało przeprowadzone w 22 ośrodkach leżących w Japonii, i obejmowało tylko populację Japończyków. Próba [REDACTED] została przeprowadzona w 78 ośrodkach znajdujących się w USA oraz Europie Zachodniej, natomiast badanie [REDACTED] przeprowadzono w 23 ośrodkach z USA.

Wszystkie trzy badania miały na celu ocenę efektywności erybuliny stosowanej u chorych z niepowodzeniem kilku wcześniejszych linii chemioterapii; w każdym z tych badań za główną miarę skuteczności klinicznej (główny punkt końcowy) przyjęto częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *objective/overall response rate*), która jest sumą odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR, z ang. *complete response*), oraz odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *partial response*) – szczegółowe definicje tych odpowiedzi przedstawiono przy opisie wyników poszczególnych badań. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykonano dla populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę erybuliny (w badaniu [REDACTED] zaznaczono dodatkowo, że analiza dla głównego punktu końcowego wykonana została u chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę leku i którzy spełniali kryteria włączenia zdefiniowane *a priori*). We wszystkich badaniach przyjęto poziom istotności statystycznej  $p = 0,05$ . Dla punktów końcowych oceniających częstość zdarzeń w danym czasie (przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji) w każdym z badań zastosowano w obliczeniach metodę Kaplana-Meiera.

## 2.6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 2.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań

W uwzględnionych badaniach kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych były podobne – we wszystkich włączono dorosłe kobiety z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem piersi i mierzalną chorobą. W każdym z badań wymagano, by uwzględnione chore otrzymywały wcześniej chemioterapię z udziałem antracyklin oraz taksanów i by doszło do progresji choroby w jej trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu (oporność na leczenie).

Ponadto, we wszystkich trzech badaniach wymagano, by włączone chore charakteryzowały się prawidłową czynnością szpiku kostnego, nerek oraz wątroby, ocenioną w kontekście wyników badań laboratoryjnych (ocena liczby neutrofilów oraz płytek krwi, stężenia hemoglobiny, aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny oraz kreatyniny). Włączone chore musiały również charakteryzować się bardzo dobrym lub dobrym stopniem sprawności według ECOG (ocena 0-2 w przypadku badań [REDACTED] i [REDACTED] lub 0-1 w przypadku badania [REDACTED]). Wymagano również, by przewidywana długość życia u kobiet uwzględnionych w badaniu wynosiła przynajmniej 3 miesiące. W badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED] wymagano dodatkowo, by chore nie miały działań niepo-

żądanych wynikających z wcześniejszej terapii, które mogłyby zaburzyć ocenę bezpieczeństwa erybuliny (w przypadku badania [REDACTED] były to działania niepożądane powyżej 2 stopnia ciężkości), za wyjątkiem utraty włosów oraz neuropatii 1 stopnia. W przypadku badania [REDACTED] wymagano również, by chore z nadekspresją/amplifikacją HER2 były wcześniej leczone trastuzumabem.

Kryteria wykluczenia chorych również były podobne w analizowanych badaniach. W pierwszej kolejności, wykluczono chore stosujące hormonoterapię na krótko przed rozpoczęciem badania. W przypadku prób [REDACTED] oraz [REDACTED] wykluczono również chore otrzymujące chemioterapię, radioterapię oraz leki biologiczne w okresie około 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia erybuliną, natomiast w przypadku próby [REDACTED] zaznaczono dodatkowo, że wykluczono również chore stosujące leki modyfikujące aktywność CYP3A4. W każdym z badań wykluczono chore po radioterapii obejmującej znaczną część szpiku kostnego – 30% w badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED], natomiast w przypadku próby [REDACTED] wykluczano już chore z radioterapią obejmującą dopiero 10% szpiku kostnego. We wszystkich trzech badaniach wykluczono również chorych z przerzutami do mózgu. W próbach [REDACTED] oraz [REDACTED] zaznaczono, że wykluczano chore leczone warfaryną, natomiast wspólnymi kryteriami wykluczenia dla badań [REDACTED] oraz [REDACTED] były (oprócz wcześniej wymienionych) obecność ciąży lub karmienie piersią, a także upośledzenie czynności układu sercowo-naczyniowego oraz obecność innych zmian nowotworowych. Z obu badań wykluczono również chorych z szeregiem innych schorzeń towarzyszących (szczegóły w tabeli poniżej).

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych z analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do analizy; próby

Kryterium			
<b>Rodzaj nowotworu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak piersi</li> <li>• choroba mierzalna</li> <li>• zmiany mierzalne widoczne w <math>\geq 1</math> wymiarze (w ocenie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak piersi</li> <li>• mierzalna choroba wg kryteriów RECIST lub potwierdzenie raka piersi w przypadku obecności jednej zmiany</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak piersi (MBC, z ang. <i>metastatic breast cancer</i>) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii</li> <li>• choroba mierzalna (wg kryteriów RECIST)</li> </ul>
<b>Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 3</math> wcześniejsze schematy chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów w leczeniu raka przerzutowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• od 2 do 5 wcześniejszych schematów chemioterapii z udziałem antracyklin, taksanów i kapecytabiny (w jakiegokolwiek kolejności i skojarzeniu), w tym <math>\geq 1</math> schemat stosowany w leczeniu choroby zaawansowanej lub przerzutowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza chemioterapia – z udziałem antracyklin oraz taksanów, podawanych kolejno lub jednocześnie (chorzy mogli otrzymywać inne rodzaje chemioterapii)</li> </ul>
<b>Wymogi odnośnie niepowodzenia wcześniejszego leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowa nowotworu występująca w trakcie ostatniej chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu roku po jej zakończeniu lub występująca po chemioterapii neoadjuwantowej bezpośrednio przed rozpoczęciem badania, lub progresja choroby w trakcie ostatniej chemioterapii lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby potwierdzona w momencie zakończenia lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu chemioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby w trakcie ostatniej chemioterapii lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu</li> </ul>
<b>Wymogi odnośnie wyniku badań laboratoryjnych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba neutrofilów lub płytek krwi odpowiednio <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math> i <math>\geq 100000/\mu\text{l}</math></li> <li>• stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>• aktywność ALT i AST <math>\leq 2,5 \times</math> GGN lub <math>\leq 5 \times</math> GGN u pacjentów z przerzutami w wątrobie</li> <li>• stężenie bilirubiny całkowitej lub kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowa czynność szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math>; hemoglobina <math>\geq 10,0</math> g/dl; liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/\text{l}</math>)</li> <li>• prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu <math>\leq 2,0</math> mg/dl)</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> mg/dl; aktywność fosfatazy alkalicznej, ALT i AST <math>\leq 3 \times</math> GGN lub <math>\leq 5 \times</math> GGN u chorych z przerzutami do wątroby)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowa czynność nerek, szpiku kostnego i wątroby</li> </ul>
<b>Pozostałe kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku <math>\geq 20</math> i <math>&lt; 75</math> lat</li> <li>• ocena sprawności ECOG: 0-2</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>• brak działań niepożądanych (z wyjątkiem utraty włosów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• ocena sprawności ECOG: 0-2</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>• leczenie trastuzumabem w przypadku pacjentek z</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• ocena sprawności wg ECOG: 0 lub 1 oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> </ul>

Kryterium			
	oraz neuropatii 1. stopnia) związanych z wcześniejszym leczeniem, mogących wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa erybuliny	nadekspresją/amplifikacją HER2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane &lt; 2. stopnia nasilenia związane z toksycznością wcześniejszego leczenia w wywiadzie (z wyjątkiem neuropatii i utraty włosów)</li> <li>• pacjentki z nadekspresją receptorów estrogenowych mogły przyjmować wcześniej hormonoterapię</li> <li>• dozwolone było kontynuowanie wcześniejszego leczenia bisfosfonianami (w niezmiennych dawkach)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z obecną neuropatią sensoryczną, jeżeli stopień jej nasilenia był <math>\leq 2</math></li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność ciągłego stosowania systemowych leków steroidowych lub przyjmowanie leków modyfikujących aktywność CYP3A4</li> <li>• wcześniejsza radioterapia obejmująca <math>\geq 30\%</math> szpiku kostnego</li> <li>• objawowe kliniczne przerzuty do mózgu</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią lub kobiety w okresie rozrodczym, niewyrażające gotowości do stosowania powszechnych środków antykoncepcyjnych</li> <li>• poważne komplikacje (w tym choroba niedokrwienna serca niekwalifikująca się do leczenia lub choroba serca, np. arytmia; zawał serca &lt; 6 miesięcy przed włączeniem do badania; powikłania marskości wątroby; śródmiąższowe zapalenie lub włóknienie płuc i skłonność do krwotoków)</li> <li>• obecność innego raka w stadium aktywnym</li> <li>• ogólnoustrojowe zakażenie z gorączką</li> <li>• wysięk opłucnowy, płyn w osierdziu lub wodobrzusze wymagające drenowania</li> <li>• odmowa przetoczenia krwi w ramach dodatkowego leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hormonoterapia lub chemioterapia, radioterapia, leki biologiczne stosowane odpowiednio w ciągu 1 i 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania erybuliny</li> <li>• radioterapia obejmująca &gt; 30% szpiku kostnego</li> <li>• rozsiew nowotworu w oponach mózgowo-rdzeniowych (z ang. <i>meningeal carcinomatosis</i>)</li> <li>• progresja przerzutów w mózgu</li> <li>• nieprzerwane stosowanie warfaryny lub podobnych leków przeciwzakrzepowych (dozwolone niskie dawki warfaryny w celu utrzymania dostępu naczyniowego, z ang. <i>line patency</i>)</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• istotne klinicznie upośledzenie czynności układu sercowo-naczyniowego</li> <li>• zmiany nowotworowe w wywiadzie (z wyjątkiem <i>in situ</i> raka szyjki macicy lub raka skóry innego niż czerniak)</li> <li>• wcześniejsze leczenie erybuliną, mitomycyną lub nitrozomocznikiem</li> <li>• występująca neuropatia &gt; 2. stopnia</li> <li>• ostra/niekontrolowana choroba lub infekcja</li> <li>• inne istotne klinicznie zaburzenia</li> <li>• HIV serododatni</li> <li>• przeszczepy organów</li> <li>• nadwrażliwość na halichondrynę B lub jej pochodne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hormono-, chemo-, radioterapia lub leczenie trastuzumabem w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania erybuliny</li> <li>• radioterapia obejmująca &gt; 10% szpiku kostnego</li> <li>• aktywne objawowe przerzuty do mózgu</li> <li>• chorzy wymagający leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną</li> </ul>

### 2.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W poniższej tabeli zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentek uwzględnionych w poszczególnych badaniach obserwacyjnych. W przypadku próby [REDACTED] przedstawiono charakterystyki 80 chorych uwzględnionych w ostatecznej analizie (wszyscy chorzy otrzymujący przynajmniej jedną dawkę leku oraz posiadający ocenę skuteczności; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 81 chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę); z kolei w próbie [REDACTED] charakterystyki wyjściowe przedstawiono dla dwóch grup, stanowiących populację do oceny bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący przynajmniej jedną dawkę leku) oraz skuteczności (chorzy z populacji bezpieczeństwa spełniający ustalone wcześniej kryteria włączenia). W ostatnim badaniu, [REDACTED], przedstawiono charakterystyki wyjściowe zarówno chorych, które otrzymywały erybulinę w schemacie 28-dniowym, jak również 21-dniowym, a także dla całej analizowanej populacji.

Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań; [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]

Charakterystyka wyjściowa	[REDACTED]	Populacja bezpieczeństwa	Populacja do oceny skuteczności*	Kohorta 28-dniowa	Kohorta 21-dniowa	Cała populacja
Liczba chorych	80	291	269	70	33	103
Wiek; mediana (zakres)	54,0 (31; 72)	56,0 (26; 80)	56,0 (26; 80)	55 (34; 84)	52 (32; 81)	55 (32; 84)
Stan sprawności ECOG 0; n (%)	58 (72,5%)	108 (37%)	100 (37%)	29 (41%)	18 (55%)	47 (46%)
Stan sprawności ECOG 1; n (%)	21 (26,3%)	165 (57%)	152 (57%)	41 (59%)	15 (45%)	56 (54%)
Stan sprawności ECOG 2; n (%)	1 (1,3%)	17 (6%)	16 (6%)	bd.	bd.	bd.
ER+ lub PgR+; n (%)	52 (65,0%)	206 (71%)	192 (71%)	46 (66%)	18 (55%)	64 (62%)
ER- lub PgR-; n (%)	bd.	bd.	bd.	22 (31%)	15 (45%)	37 (36%)
HER2+; n (%)	9 (11,3%)	31 (11%)	29 (11%)	9 (13%)	5 (15%)	14 (14%)
HER2-; n (%)	bd.	244 (84%)	224 (83%)	bd.	bd.	bd.
HER2 status nieznan; n (%)	bd.	16 (5%)	16 (6%)	bd.	bd.	bd.
ER-/PgR-/HER2-; n (%)	22 (27,5%)	60 (21%)	54 (20%)	19 (27%)	11 (33%)	30 (29%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii; mediana (zakres)	3,0 (1-5)	4 (1-6)	4 (2-5)	4 (1-11)	4 (1-10)	4 (1-11)

Charakterystyka wyjściowa		Populacja bezpieczeństwa	Populacja do oceny skuteczności*	Kohorta 28-dniowa	Kohorta 21-dniowa	Cała populacja
<b>Wcześniejsze schematy chemioterapii</b>						
Antracyklina lub antracenedion	80 (100%)	291 (100%) <sup>^</sup>	269 (100%) <sup>^</sup>	70 (100%)	33 (100%)	103 (100%)
Taksany	80 (100%)	291 (100%)	269 (100%)	70 (100%)	33 (100%)	103 (100%)
Kapcytabina	46 (57,5%)	291 (100%)	269 (100%)	47 (67%)	23 (70%)	70 (68%)
Winorelbina	15 (18,8%)	–	–	33 (47%)	14 (42%)	47 (46%)
Tegafur, gimeracyl, oteracyl potasu	9 (11,3%)	–	–	–	–	–
Gemcytabina	4 (5,0%)	–	–	38 (54%)	19 (58%)	57 (55%)
Cyklofosamid	–	248 (85%)	229 (85%)	–	–	–
Fluorouracyl	–	161 (55%)	145 (54%)	–	–	–
Karboplatyna/cisplatyna	–	61 (21%)	55 (20%)	–	–	–
Metotreksat	–	48 (17%)	45 (17%)	–	–	–

\* chorzy otrzymujący co najmniej jedną dawkę erybuliny, oraz spełniający kryteria włączenia;

<sup>^</sup> włączając 3 chorych którzy otrzymywali antracenedion, ale nie otrzymywali antracykliny.

Analizowane badania były stosunkowo dużymi próbami klinicznymi, oceniającymi kilkadziesiąt lub więcej osób. W przypadku prób [redacted] liczebność była podobna i wynosiła odpowiednio 80 oraz 103 (70 w grupie otrzymującej lek w cyklu 28-dniowym, oraz 33 w grupie leczonej w cyklu 21-dniowym). W porównaniu do tych prób, badanie [redacted] było około trzykrotnie większe – w populacji bezpieczeństwa tego badania uwzględniono 291 osób, natomiast w populacji w której oceniano skuteczność – 269. Wiek chorych uwzględnionych w analizowanych badaniach był zbliżony i wyniósł około 55 lat. Chore włączone do poszczególnych badań charakteryzował dobry stan sprawności, oceniony według ECOG – w badaniu [redacted] większość (72,5%) chorych uzyskała ocenę 0 (bardzo dobra sprawności, natomiast w dwóch pozostałych próbach nieznacznie więcej chorych uzyskało ocenę sprawności 1. W przypadku prób, które uwzględniały chore ze stopniem sprawności 2 ([redacted] oraz [redacted]), odsetek tych chorych był niewielki (poniżej 6%). Większość chorych włączonych do analizowanych badań miała status ER+ oraz PgR+ i odsetki te były zbliżone w poszczególnych badaniach, wynosząc od 62% do 71%. Z kolei odsetek chorych HER2+ był niewielki, wynosząc od 11% do 15% w poszczególnych badaniach. Odsetek pacjentek o statusie ER-/PgR-/HER2- również był zbliżony w analizowanych badaniach, kształtując się w zakresie od 20% do 33%. Mediany liczby

wcześniejszych schematów chemioterapii wyniosły 4 w analizowanych badaniach, za wyjątkiem próby [REDACTED], gdzie mediana ta wyniosła 3.

We wszystkich włączonych badaniach chorzy otrzymywali antracyklinę oraz taksany. W przypadku próby [REDACTED] wszyscy chorzy otrzymali również kapecytabinę, co odróżniało to badanie od pozostałych – w próbie [REDACTED] ten lek otrzymywało 46 (57,5%), natomiast w próbie [REDACTED] – 70 (68%) chorych. W próbie [REDACTED] około połowa chorych otrzymywało winorelbinę i gemcytabinę, podczas gdy w próbie [REDACTED] leki te otrzymywało odpowiednio 15 (18,8%) oraz 4 (5,0%) chorych, natomiast w przypadku badania [REDACTED] nie raportowano użycia tych chemioterapeutyków. W próbie tej ([REDACTED]) chorzy otrzymywali również takie chemioterapeutyki jak cyklofosfamid, fluorouracyl, karboplatynę/cisplatynę oraz metotreksat, których nie raportowano w pozostałych próbach włączonych do analizy.

### 2.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Charakterystyka produktu leczniczego Halaven (*ChPL Halaven 2012*) zaleca stosowanie mezylanu erybuliny w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanego we wlewie dożylnym w czasie 2-5 minut, w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. We wszystkich analizowanych badaniach zastosowano właśnie takie dawkowanie. Zaznaczyć należy, że w najstarszym badaniu, [REDACTED], chore otrzymywały początkowo lek w 1., 8. oraz 15. dniu 28-dniowego cyklu, jednak ocena danych na temat bezpieczeństwa wykazała pojawienie się neutropenii u chorych w 15 dniu leczenia, w związku z czym wprowadzono zmiany do protokołu, w wyniku których kolejna grupa chorych włączonych do badania otrzymywała lek w 21-dniowym cyklu. W każdym z badań dozwolono modyfikowanie dawki erybuliny (szczegółowy opis modyfikacji dawek przedstawiono w tabeli poniżej).

W każdym z badań sprecyzowano dodatkowe leczenie, które chore mogły otrzymywać, oraz leki które były zabronione podczas badania. We wszystkich trzech badaniach chore nie mogły otrzymywać innej (poza erybuliną) terapii przeciwnowotworowej, ponadto w badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED] zabroniono stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (w badaniu [REDACTED] dodatkowo zabroniono stosowania induktorów CYP3A4). W obu tych badaniach zabroniono stosowania leków przeciwzakrzepowych, choć w badaniu [REDACTED] zaznaczono, że chore mogły otrzymywać niewielkie dawki tych leków w celu utrzymania dostępu naczyniowego (z ang. *line patency*). Wśród dozwolonych leków, w każdym z badań znalazły się preparaty nie wpływające na efektywność erybuliny (takie jak np. leki przeciwwymiotne, antyhistaminowe), a także czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów G-CSF (w przypadku badań [REDACTED] oraz [REDACTED] również czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów oraz makrofagów, GM-CSF) w celu kontroli hematologicznych działań

niepożądanych. W badaniach ██████████ oraz ██████████ dozwolono również stosowanie erytro-poetyny oraz radioterapii paliatywnej (odpowiednio do 30% oraz 10% szpiku kostnego), w pierwszym z tych badań zaznaczono, że nie mogła ona obejmować zmian wybranych do oceny efektywności erybuliny.



Tabela 63. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe	Modyfikacja dawki
[REDACTED]	erybulina w dawce 1,4 mg/m <sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. dniu 21-dniowego cyklu	<p><b>Dozwolone leczenie:</b> leki niewpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny; czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) dozwolone w celu kontroli neutropenii 4. stopnia i gorączki neutropenicznej ≥ 3. stopnia, lub w celu kontroli neutropenii ≥ 3. stopnia, jeżeli występowała w następujących po sobie cyklach leczenia u chorych, u których odnotowano neutropenię 4. stopnia lub gorączkę neutropeniczną ≥ 3. stopnia</p> <p><b>Zabronione leczenie:</b> inna terapia przeciwnowotworowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>redukcja dawki erybuliny (do 1,2, 1,0 i 0,7 mg/m<sup>2</sup> pc.) w celu kontroli gorączki neutropenicznej i neutropenii ≥ 3. stopnia z infekcją wymagającą leczenia antybiotykami, trombocytopenii 4. stopnia, niehematologicznych AEs 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności, wymiotów, utraty masy ciała i nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych bez widocznych objawów); chorzy wymagający redukcji dawki &lt; 0,7 mg/m<sup>2</sup> byli wykluczani z badania</li> <li>pominięcie dawki erybuliny w 8. dniu cyklu możliwe w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii ≥ 3. stopnia lub na podstawie decyzji badacza</li> <li>opóźnienie rozpoczęcia cyklu leczenia o ≤ 2 tygodnie możliwe, gdy liczba neutrofilów &lt; 1500/μl, płytek krwi &lt; 100000/μl lub na podstawie decyzji badacza; chorzy wymagający opóźnienia dawki o &gt; 2 tygodnie byli wykluczani z badania</li> </ul>
[REDACTED]	erybulina w dawce 1,4 mg/m <sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. dniu 21-dniowego cyklu	<p><b>Dozwolone leczenie:</b> leki nie wpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny (w tym leki przeciwwymiotne, antyhistaminowe, kortykosteroidy), czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) lub granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna – stosowane zgodnie z wytycznymi ASCO i standardową praktyką kliniczną; radioterapia paliatywna nieprzekraczająca 30% szpiku kostnego i nieobejmująca zmian nowotworowych wybranych w celu oceny odpowiedzi na leczenie</p> <p><b>Zabronione leczenie:</b> inne leczenie przeciwnowotworowe, silne inhibitory CYP3A4, warfaryna lub inne leki przeciwzakrzepowe (dopuszczano stosowanie niskich dawek tych leków w celu utrzymania dostępu naczyniowego, z ang. <i>line patency</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie dawki erybuliny do 1,1 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu cyklu, gdy w trakcie poprzedniego cyklu wystąpiło jedno ze zdarzeń: neutropenia 4. stopnia (utrzymująca się przez &gt; 7 dni), neutropenia 3. lub 4. stopnia z gorączką lub infekcją, wymagającą leczenia czynnikami wzrostu lub antybiotykami; trombocytopenia 4. stopnia lub 3. stopnia, wymagająca przetoczenia krwi lub płytek krwi; jakkolwiek niehematologiczna toksyczność 3. lub 4. stopnia ustępująca w ciągu 7 dni do ≤ 2. stopnia nasilenia; opóźnienie rozpoczęcia cyklu leczenia o &gt; 7 dni z powodu uporczywej toksyczności występującej po cyklu wcześniejszym;</li> <li>opóźnienie podania erybuliny w 8. dniu leczenia (1. cyklu), gdy całkowita liczba neutrofilów &lt; 10 × 10<sup>9</sup>/l lub liczba płytek krwi &lt; 75 × 10<sup>9</sup>/l lub w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek niehematologicznego AEs 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem niewłaściwie kontrolowanych nudności lub wymiotów)</li> </ul>
[REDACTED]	erybulina w dawce 1,4 mg/m <sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu → zmiana protokołu: erybulina w dawce 1,4 mg/m <sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu 21-	<p><b>Dozwolone leczenie:</b> leki nie wpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny, czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna – zgodnie z wytycznymi ASCO i standardową praktyką kliniczną;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolona była modyfikacja dawki erybuliny</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe	Modyfikacja dawki
	dniowego cyklu	radioterapia paliatywna obejmująca nie więcej niż 10% szpiku kostnego w celu kontroli nasilenia bólu  <b>Zabronione leczenie:</b> inna terapia przeciwnowotworowa, leki metabolizowane przez CYP3A4, silne inhibitory lub induktory CYP3A4, leki przeciwzakrzepowe	

#### 2.6.4 Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono punkty końcowe rozpatrywane w analizowanych badaniach – odpowiedź chorych na leczenie, a także przeżycie całkowite oraz wolne od progresji choroby, oraz jakość życia. W przypadku gdy było to możliwe, wykonywano metaanalizę częstości występowania danego punktu końcowego, w której wykorzystywano dane z poszczególnych badań. Metaanalizę wykonano jedynie dla oceny niezależnej komisji. W przypadku próby [REDACTED] do metaanaliz wykorzystano dane z grupy otrzymującej 21-dniowy cykl leczenia, który był zgodny z zalecanym i obecny w pozostałych badaniach.

W badaniu [REDACTED] zaznaczono, że chore otrzymały od 1 do 20 cykli leczenia (mediana 5). Wśród tych chorych, zmniejszenie dawki było konieczne u 27 (33,3%), przy czym u 2 konieczne było zmniejszenie dawki do 0,7 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Pomińnięcie dawki wystąpiło u 54 (66,7%) chorych, podczas gdy opóźnienie podania leku odnotowano u 29 (35,8%) chorych. Odsetki te dotyczą populacji, w której wykonano ocenę bezpieczeństwa (N = 87). U żadnej z pacjentek nie było konieczne przerwanie leczenia.

W próbie [REDACTED] chore otrzymały od 1 do 27 cykli (mediana 4) leczenia. U 61/291 (21,0%) konieczne było opóźnienie podawanego leczenia, natomiast u 25/291 (8,6%) konieczne było pominięcie dawek. U 10/291 (3,4%) wykonano redukcję dawki w cyklu 1. W przypadku 3 chorych (1%) konieczne było zmniejszenie dawki erybuliny do 0,7 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Redukcje i opóźnienia dawek spowodowane były głównie przez występowanie neutropenii. Nie było potrzeby zatrzymania infuzji leku u chorych z powodu ostrej reakcji w czasie wlewu.

W badaniu [REDACTED] chorzy z grupy o 28-dniowym cyklu otrzymali medianę 2,5 cykli leczenia, natomiast chorzy z grupy o 21-dniowym cyklu – medianę 4 cykli. W przypadku 70 chorych z grupy o 28-dniowym cyklu leczenia, 44 (63%) miało przerwanie, opóźnienie, pominięcie lub redukcję dawki w cyklu 1, natomiast 38 (54%), w cyklu drugim. W kohorcie o 21-dniowym cyklu leczenia, tylko 6 (18%) z 33 chorych miało przerwanie, opóźnienie, redukcję lub pominięcie dawki w 1 cyklu leczenia; natomiast w cyklu 2 takie zdarzenia wystąpiły u 3 (9%) chorych. Zdarzenia te wynikały głównie z pojawienia się neutropenii. Z populacji ITT tego badania (wszystkie chore otrzymujące przynajmniej 1 dawkę leku) wykluczono 16 pacjentek nie spełniających kryteriów włączenia: 13 nie miało progresji w ciągu 6 miesięcy od, lub podczas ostatniej chemioterapii; kolejnych 3 nie miało choroby mierzalnej po ocenie niezależnej. Pozostałe pacjentki (N = 87) stanowiły populację, w której wykonano ocenę skuteczności.

### 2.6.4.1 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite było punktem końcowym rozpatrywanym we wszystkich trzech badaniach bez grupy kontrolnej, uwzględnionych w analizie. Autorzy każdego z nich przedstawili medianę (oraz zakres wartości) czasu przeżycia całkowitego (w przypadku badania [REDACTED] przedstawiono również 95% przedział ufności dla tej wartości) w miesiącach, w ocenie niezależnej komisji. W badaniu [REDACTED], gdzie część chorych otrzymywała leczenie w schemacie 21-dniowym, a część w schemacie 28-dniowym, wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Mediana czasu przeżycia całkowitego; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED].

Badanie	Ocena niezależna mediana (95% CI) [miesiące]; zakres
[REDACTED]	11,1 (7,9; 15,8); zakres: 1,0-25,9
[REDACTED]	10,4 (bd.); zakres: 0,6-19,9
[REDACTED]	9,0 (bd.); zakres: 0,15-27,5

Mediany przeżycia całkowitego były zbliżone w poszczególnych badaniach i wyniosły odpowiednio 11,1 (zakres: 1,0-25,9) miesięcy, 10,4 (zakres: 0,6-19,9) miesięcy oraz 9,0 (zakres: 0,15-27,5) miesięcy w badaniach [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED].

W badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED] przedstawiono również dodatkowe dane na temat przeżycia. Przeżycie 1-roczone (odsetek chorych przeżywających rok) w badaniu [REDACTED] wyniosło 44,5%. Przeżycie to w badaniu [REDACTED] wyniosło 45,7% (95% CI: 35,2%; 56,2%), natomiast przeżycie półroczne – 67,8% (95% CI: 58,0%; 77,6%). Wśród 10 chorych z badania [REDACTED] odpowiadających na leczenie, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,4 miesiąca (zakres: 12,4-26,2).

### 2.6.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia pierwszych objawów progresji choroby) było punktem końcowym, który rozpatrywano we wszystkich trzech włączonych badaniach. W każdym przedstawiono medianę (w miesiącach) czasu przeżycia wolnego od progresji, ocenianej przez niezależną komisję. W badaniu [REDACTED], gdzie obecne były dwie kohorty chorych (o 21- lub 28-dniowym cyklu leczenia), wyniki przedstawiono dla całej analizowanej populacji. Dane uzyskane z każdego badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Mediana czasu wolnego od progresji choroby; erybulina, badania [redacted], [redacted]  
[redacted] oraz [redacted].

Badanie	Ocena niezależna mediana (95% CI) [miesiące]; zakres
[redacted]	3,7 (2,0; 4,4); zakres: 0,3-14,8
[redacted]	2,6 (bd.); zakres: 0,03-13,1
[redacted]	2,6 (bd.); zakres: 0,03-15,1

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był nieco dłuższy w przypadku badania [redacted], gdzie jego mediana wyniosła 3,7 (zakres: 0,3-14,8) miesięcy, w porównaniu do pozostałych badań gdzie wyniósł odpowiednio 2,6 (zakres: 0,03-13,1) oraz 2,6 (zakres: 0,03-15,1) miesiąca w *badaniach* [redacted] oraz [redacted].

W badaniu [redacted] autorzy zaznaczyli ponadto, że 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 25,9% (95% CI: 15,5%; 36,3%). U 10 chorych z tego badania, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, mediana PFS wyniosła 8,7 miesięcy (zakres: 2,6-13,8).

### 2.6.4.3 Odpowiedź na leczenie

W każdym z analizowanych badań odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o kryteria RECIST, w wybranych zmianach nowotworowych. Ocena była przeprowadzana zarówno przez niezależne komisje, jak i badaczy pracujących w ramach badania klinicznego. Wyróżniono cztery możliwe rodzaje odpowiedzi na leczenie: całkowitą (CR, z ang. *complete response*), częściową (PR, z ang. *partial response*), chorobę stabilną (StD, z ang. *stable disease*) oraz progresję choroby (PD, z ang. *progressive disease*), a także parametry stanowiące kombinację tych odpowiedzi: obiektywną odpowiedź na leczenie (OR, z ang. *objective response*), będącą sumą chorych z odpowiedzią całkowitą oraz częściową; kontrolę choroby (DC, z ang. *disease control*), czyli sumę chorych z odpowiedzią obiektywną oraz chorobą stabilną; oraz odpowiedź istotną klinicznie (CB, z ang. *clinical benefit*), będącą sumą chorych z odpowiedzią obiektywną oraz chorobą stabilną utrzymującą się co najmniej 6 miesięcy. Wyróżniono również grupę chorych, u których nie udało się wykonać oceny odpowiedzi na leczenie. W poszczególnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowo wyniki oceny odpowiedzi na leczenie, uzyskane w każdym z analizowanych badań.

#### 2.6.4.3.1 Całkowita odpowiedź na leczenie

Informacje na temat odsetka chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie przedstawiono we wszystkich trzech analizowanych badaniach, dane te zebrano w tabeli poniżej. Dla badania

przedstawiono wyniki zarówno w populacji, w której oceniano skuteczność (PP), jak również w populacji otrzymującej przynajmniej jedną dawkę leku (ITT).

Tabela 66. Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania oraz

Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
	0/80 (0%)	0/80 (0%)
	0/269 (0%)	1/269 (0,4%)
21-dniowa kohorta	0/28 (0%)	bd.
28-dniowa kohorta	0/59 (0%)	bd.
Wszyscy chorzy	PP: 0/87 (0%) ITT: 0/103 (0%)	ITT: 1/103 (1%)

W przypadku oceny przez niezależną komisję, w żadnym z badań nie stwierdzono przypadków uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. W badaniu w ocenie lokalnej badaczy, u jednej chorej stwierdzono taką odpowiedź, co stanowiło 0,4% wszystkich chorych uwzględnionych w tym badaniu (1/269), podobnie w przypadku badania u jednej (1/103, 1%) ze wszystkich leczonych chorych w ocenie lokalnej stwierdzono uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie.

#### 2.6.4.3.2 Częściowa odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie, które przedstawiono w każdym z analizowanych badań. W przypadku badania przedstawiono wyniki w populacji, w której oceniano skuteczność (PP), jak również w populacji otrzymującej przynajmniej jedną dawkę leku (ITT).

Tabela 67. Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania oraz

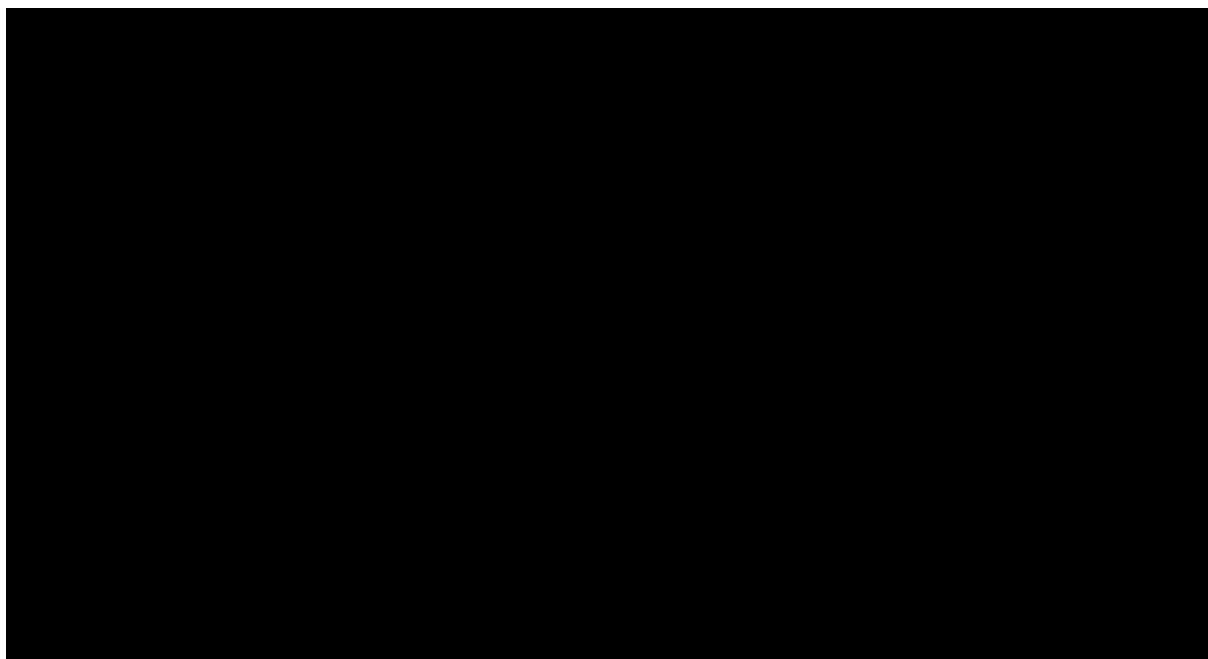
Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
	17/80 (21,3%)	17/80 (21,3%)
	25/269 (9,3%)	37/269 (13,8%)
21-dniowa kohorta	4/28 (14,3%)	bd.
28-dniowa kohorta	6/59 (10,2%)	bd.
Wszyscy chorzy	PP: 10*/87 (11,5%*) ITT: 14*/103 (13,6%*)	PP: 16*/103 (15,5%*)



Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
	<b>StD, n/N (%)</b>	
██████████	30/80 (37,5%)	34/80 (42,5%)
██████████	125/269 (46,5%)	132/269 (49,1%)
██████████ 21-dniowa kohorta	16/28 (57,1%)	bd.
██████████ 28-dniowa kohorta	21/59 (35,6%)	bd.
Wszyscy chorzy	37/87 (42,5%) 43/103 (41,7%)	43/103 (41,7%)
	<b>StD ≥ 6 miesięcy, n/N (%)</b>	
██████████	5/80 (6,3%)*	6/80 (7,5%)*
██████████	21/269 (7,8%)	15/269 (5,6%)
██████████ 21-dniowa kohorta	4/28 (14,3%)	bd.
██████████ 28-dniowa kohorta	1/59 (1,7%)	bd.
Wszyscy chorzy	PP: 5/87 (5,7%) ITT: 7/103 (6,8%)	ITT: 6/103 (5,8%)

Stosunkowo wysoki odsetek chorych uzyskiwał stabilizację choroby w ocenie niezależnej komisji. Najwięcej takich pacjentek, 57,1% (16/28) odnotowano w badaniu ██████████ (dane dla grupy o zalecanym schemacie dawkowania, zgodnym z pozostałymi badaniami); z kolei w największej próbie ██████████ odsetek ten był niewiele mniejszy – 46,5% (125/269). W próbie ██████████ stabilizację choroby stwierdzono u 37,5% chorych (30/80). Podobne, choć nieco wyższe liczebności chorych ze stabilną chorobą raportowano w przypadku oceny lokalnej.





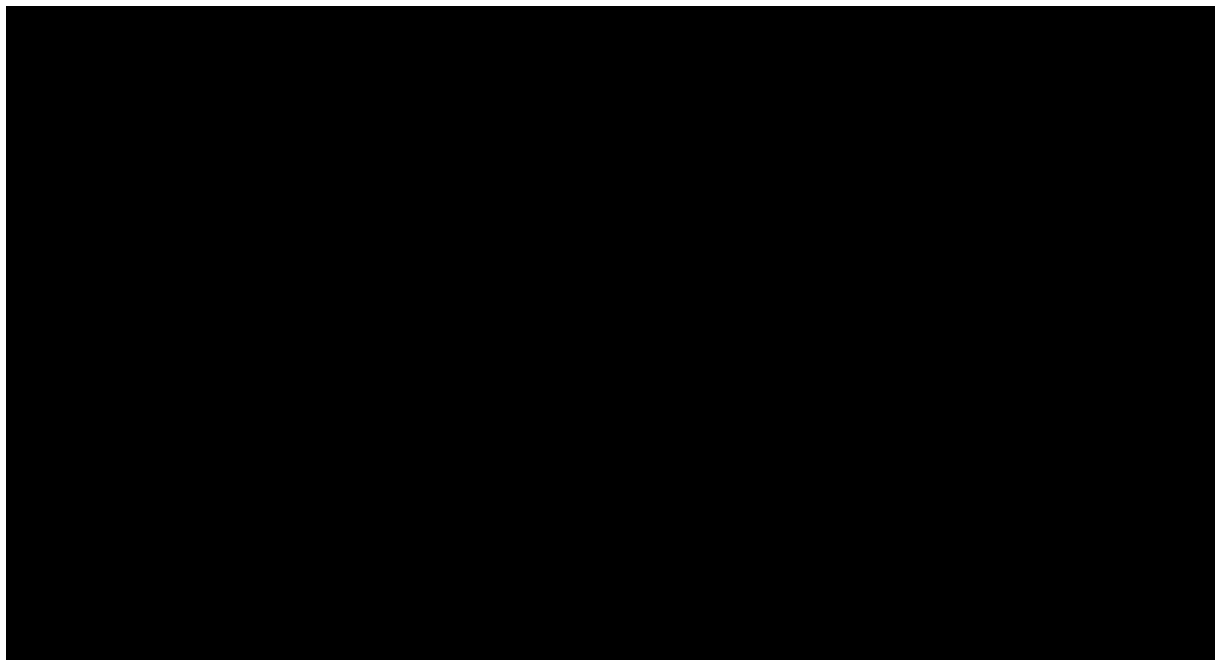
Odsetek chorych ze stabilną chorobą, która utrzymywała się przynajmniej 6 miesięcy, był podobny w próbach [redacted] oraz [redacted] i wyniósł w przypadku oceny przez niezależną komisję odpowiednio 6,3% (5/80) i 7,8% (21/269). Z kolei, w grupie badania [redacted] otrzymującej terapię w 21-dniowym cyklu (zgodna z zalecanym schematem oraz odpowiadająca interwencji stosowanej w pozostałych analizowanych badaniach) odsetki te były około dwukrotnie większe – 14,3% (4/28). Ocena lokalna dała podobne wyniki.

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

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

[redacted]  
[redacted]



#### 2.6.4.3.4 Progresja choroby

Autorzy trzech analizowanych prób klinicznych, [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] przedstawili informacje o częstości występowania progresji choroby podczas terapii erybuliną. W próbie [REDACTED] przedstawiono wynik zarówno dla populacji, w której wykonano ocenę skuteczności (populacja PP), jak również dla populacji chorych, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę leku (ITT). Wyniki oceny tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Częstość występowania progresji choroby; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED].

Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
[REDACTED]	32/80 (40,0%)	28/80 (35,0%)
[REDACTED]	116/269 (43,1%)	94/269 (34,9%)
[REDACTED] 21-dniowa kohorta	7/28 (25,0%)	bd.
[REDACTED] 28-dniowa	29/59 (49,2%)	bd.

Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
kohorta		
Wszyscy chorzy	PP: 36/87 (41,4%) ITT: 40/103 (41,7%)	ITT: 40/103 (41,7%)

W ocenie niezależnej komisji, progresję choroby stwierdzono u 40% (32/80) chorych otrzymujących erybulinę w ramach badania [REDACTED], oraz u 43,1% (116/269) chorych leczonych w badaniu [REDACTED]. W porównaniu z tymi badaniami, pacjentki z próby [REDACTED] (grupa o 21-dniowym cyklu leczenia) cechowała mniejsza częstość występowania progresji choroby, 25% (7/28), jednak w przypadku oceny całej populacji odsetki były zbliżone do wspomnianych badań. Oszacowania częstości progresji wykonane lokalnie dawały zbliżone, choć nieco niższe wyniki.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 2.6.4.4 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (sumy całkowitej oraz częściowej odpowiedzi) była głównym punktem końcowym analizowanych badań. Częstość występowania takiej odpowiedzi w analizowanych badaniach przedstawia poniższa tabela. W przypadku próby [REDACTED], oprócz wyniku dla populacji, w której oceniano skuteczność kliniczną leku (populacja PP), przedstawiono również wynik oceny w całej grupie chorych, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę erybuliny (populacja ITT).

Tabela 70. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED] oraz [REDACTED].

Badanie	n/N (%) [95% CI]	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
[REDACTED]	17/80 (21,3%) [12,9%; 31,8%]	17/80 (21,3%) [12,9%; 31,8%]
[REDACTED]	25/269 (9,3%) [6,1%; 13,4%]	38/269 (14,1%) [10,2%; 18,9%]
21-dniowa kohorta	4/28 (14,3%) [4,0%; 32,7%]	bd.
28-dniowa kohorta	6/59 (10,2%) [3,8%; 20,8%]	bd.
Wszyscy chorzy	PP: 10/87 (11,5%) [5,7%; 20,1%] ITT: 14/103 (13,6%) [7,6%; 21,8%]	ITT: 17/103 (16,5%) [9,9%; 25,1%]

W ocenie niezależnej komisji, częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie została odnotowana u 21,3% (17/80) chorych z badania [REDACTED]; w pozostałych próbach odsetki te były niższe – 9,3% (25/269) w badaniu [REDACTED] oraz 14,3% (4/28) w próbie [REDACTED] (wynik dla grupy otrzymującej terapię w 21-dniowym cyklu). Ocena lokalna wykonana przez badaczy dała generalnie zbliżone wyniki, choć w przypadku prób [REDACTED] oraz [REDACTED] oszacowanie obiektywnej odpowiedzi było nieco większe niż w ocenie niezależnej.



**2.6.4.5 Odpowiedź istotna klinicznie**

Częstość występowania klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie (chorzy z całkowitą odpowiedzią, odpowiedzią częściową oraz chorobą stabilną, które utrzymywały się przez przynajmniej 6 miesięcy) oceniono w każdym z trzech analizowanych badań. Dane odnośnie tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej, w przypadku próby [redacted] przedstawiono zarówno wyniki w populacji wybranej do oceny skuteczności klinicznej (PP), jak również w populacji wszystkich chorych, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku (ITT).

*Tabela 71. Częstość występowania klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [redacted] oraz [redacted].*

Badanie	n/N (%) [95% CI]	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
[redacted]	22/80 (27,5%) [18,1%; 38,6%]	23/80 (28,8%) [19,2%; 40,0%]
[redacted]	46/269 (17,1%) [12,8%; 22,1%]	53/269 (19,7%) [15,1%; 25,0%]
[redacted] 21-dniowa kohorta	8/28 (28,6%) [13,2%; 48,7%]	bd.

Badanie	n/N (%) [95% CI]	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
28-dniowa kohorta	7/59 (11,9%) [4,9%; 22,9%]	bd.
Wszyscy chorzy	PP: 15/87 (17,2%) [10,0%; 26,8%] ITT: 21/103 (20,4%) [13,1%; 29,5%]	ITT: 23/103 (22,3%) [14,7%; 31,6%]

W ocenie niezależnej komisji klinicznie istotną odpowiedź na leczenie uzyskało 27,5% (22/80) pacjentek z badania [REDACTED]; podobny odsetek obserwowano w przypadku próby [REDACTED], w grupie chorych otrzymujących 21-dniowy schemat leczenia – 28,6% (8/28). Z kolei w próbie [REDACTED] odsetek chorych z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie był mniejszy i wyniósł 17,1% (46/269). Wyniki dla oceny lokalnej były zbliżone.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

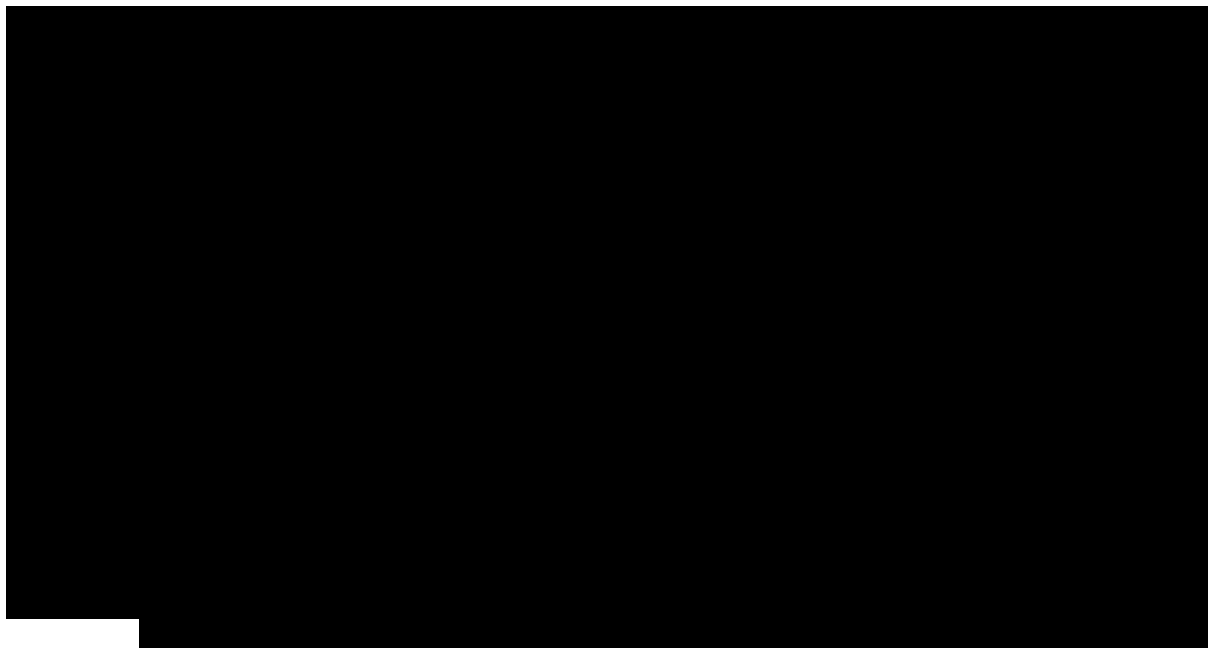
#### 2.6.4.6 Kontrola choroby

W każdym z trzech analizowanych badań przedstawiono dane na temat odsetka chorych uzyskujących kontrolę choroby (suma chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą, częściową oraz chorobę stabilną) i dane te zestawiono w tabeli poniżej. W próbie [REDACTED], oprócz wyniku dla populacji w której zaplanowano ocenę skuteczności (PP), przedstawiono również wynik dla populacji ITT (chore które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku).

Tabela 72. Częstość występowania kontroli choroby; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED]

Badanie	n/N (%) [95% CI]	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
[REDACTED]	47/80 (58,8%) [47,2%; 69,6%]	51/80 (63,8%) [52,2%; 74,2%]
[REDACTED]	150/269 (55,8%) [bd.]	170/269 (63,2%) [bd.]
[REDACTED] 21-dniowa kohorta	20*/28 (71,4%*) [bd.]	bd.
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	27*/59 (45,8%*) [bd.]	bd.
[REDACTED] Wszyscy chorzy	PP: 47*/87 (54,0%*) [bd.] ITT: 57*/103 (55,3%*) [bd.]	ITT: 60*/103 (58,3%*) [bd.]

W niezależnej ocenie większość pacjentek z analizowanych badań uzyskała kontrolę choroby. W próbie [REDACTED] odsetek chorych uzyskujących ten punkt końcowy wynosił 58,8% (47/80), natomiast w próbie [REDACTED] był podobny i wyniósł 55,8% (150/269). W badaniu [REDACTED] u chorych, które otrzymywały schemat leczenia w cyklu 21-dniowym (zgodny z zalecanym oraz z pozostałymi badaniami) odsetek kontroli choroby był większy, wynosząc 71,4% (20/28). Wyniki oceny lokalnej były zbliżone, choć ogólnie większe niż w ocenie niezależnej.



**2.6.4.7 Ocena odpowiedzi niemożliwa do wykonania**

W każdym z analizowanych badań, u części chorych nie udało się ocenić odpowiedzi na leczenie. Dane o odsetku chorych z brakiem oceny zebrano w tabeli poniżej. W przypadku próby [redacted] przedstawiono zarówno wyniki oceny w populacji PP (chorzy wybrani do oceny skuteczności klinicznej), a także w populacji ITT (chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku).

*Tabela 73. Częstość występowania braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [redacted], [redacted] oraz [redacted].*

Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
[redacted]	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)
[redacted]	3/269 (1,1%)	5/269 (1,9%)
[redacted] 21-dniowa kohorta	1/28 (3,6%)	bd.
[redacted] 28-dniowa kohorta	3/59 (5,1%)	bd.
Wszyscy chorzy	PP: 4/87 (4,6%) ITT: 6/103 (5,8%)	ITT: 3/103 (2,9%)



Badanie	n/N (%)	
	Ocena niezależna	Ocena badaczy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W niezależnej ocenie odnotowano stosunkowo niski odsetek chorych, u których nie można było ocenić odpowiedzi na leczenie – 1,3% (1/80) w badaniu [REDACTED], 1,1% (3/269) w próbie [REDACTED] oraz 3,6% (1/28) w grupie otrzymującej schemat leczenia w cyklu 21-dniowym badania [REDACTED]. Wyniki oceny lokalnej były zbliżone.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 2.6.4.8 Czas trwania odpowiedzi

Mediana czasu trwania odpowiedzi przedstawiona w badaniu [REDACTED] wyniosła 3,9 miesiący (zakres: 1,0-7,3, cenzorowane obserwacje), natomiast 95% przedział ufności dla tego oszacowania wyniósł (2,8-4,9) miesiący. W przypadku próby [REDACTED] mediana ta wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 1,4-8,5; pierwsza wartość cenzorowana). W ostatnim badaniu, [REDACTED], mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,6 miesiąca (zakres: 1,5-12,1). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [redacted], [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Mediana (zakres) [miesiące]
	Ocena niezależna
[redacted]	3,9 (1,0-7,3)
[redacted]	4,1 (1,4-8,5)
[redacted] Wszyscy chorzy	5,6 (1,5-12,1)

#### 2.6.4.9 Jakość życia

Ocenę jakości życia wykonano tylko w jednym analizowanym badaniu, [redacted], wykorzystując do tego celu kwestionariusz EORTC QLQ-C30. W badaniu tym nie stwierdzono zarówno pogorszenia, jak również poprawy objawów choroby u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, natomiast pogorszenie objawów choroby obserwowano u chorych, u których stwierdzono progresję przed końcem 2 cyklu leczenia. Dla przykładu, wynik oceny efektu choroby wzrósł z 43 punktów (wyjściowy wynik) do 50 punktów w drugim cyklu leczenia u pacjentek z progresją choroby, natomiast wynik ten uległ zmniejszeniu od 33 punktów (wyjściowo) do 31 (cykl 4) u chorych, które odpowiadały na leczenie. Średni wynik oceny natężenia bólu według skali VAS uległ zwiększeniu od 28 punktów (wynik wyjściowy) do 30 w drugim cyklu leczenia, natomiast wynik oceny bólu według skali VAS uległ zmniejszeniu od 18 (wynik wyjściowy) do 15 (cykl 4) u osób odpowiadających na leczenie.

W doniesieniu konferencyjnym do badania [redacted] ([redacted]) przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych z tej próby. Ocenę jakości życia wykonano u 283 kobiet (łącznie 1086 wykonanych ocen jakości życia) i ogólny stan zdrowia został oceniony na 68,88 punktów w 100 stopniowej skali ( $p < 0,0001$  dla oceny korelacji z wybranymi czynnikami, takimi jak rodzaj odpowiedzi na leczenie). U kobiet odpowiadających na leczenie erybuliną ogólny wynik oceny stanu zdrowia był lepszy o 7,90 punktów ( $p = 0,0153$ ), co odzwierciedlały również lepsze wyniki oceny w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC- QLQ: o 10,54 punktów wynik oceny emocjonalnego funkcjonowania ( $p = 0,0004$ ), o 12,95 punktów wynik oceny fizycznego funkcjonowania ( $p = 0,0008$ ), o 9,37 punktów dla funkcjonowania społecznego ( $p = 0,0005$ ), o 7,90 punktów lepszy wynik dla oceny bólu ( $p = 0,0153$ ) oraz poprawa (zmniejszenie) wyniku oceny objawów związanych z rakiem piersi o 12,42 punktów ( $p = 0,0004$ ). U chorych otrzymujących erybulinę odnotowano obniżenie wyniku oceny jakości życia z powodu utraty włosów (-9,18 punktów,  $p = 0,0001$ ). Progresja choroby istotnie pogarszała jakość życia chorych: fizyczne funkcjonowanie (-19,18 punktów,  $p < 0,0001$ ), funkcjonowanie społeczne (-9,36 punktów,  $p < 0,0001$ ) oraz emocjonalne (-10,459 punktów,  $p < 0,0001$ ).

### 2.6.4.10 Ocena skuteczności klinicznej w podgrupach wyróżnionych ze względu na wybrane charakterystyki pacjentek

W każdym analizowanym badaniu autorzy przedstawili wyniki oceny wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych. Analizy te wykonano w populacjach, w których oceniano skuteczność kliniczną. W przypadku próby autorzy analizę w podgrupach przedstawili dla całej populacji w której oceniano skuteczność (n = 87), bez wyróżnienia grupy chorych otrzymujących schemat leczenia o 21-dniowym cyklu.

#### 2.6.4.10.1.1 Analiza w podgrupach badania

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki analizy wybranych punktów końcowych zarówno w całej populacji chorych, jak i w określonych podgrupach.

Tabela 75. Analiza wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk; erybulina, badanie

Podgrupa	N	Odpowiedź obiektywna – n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana OS (95% CI) [miesiące]
Wszyscy chorzy	80	17/80 (21,3%)	3,7 (2,0; 4,4)	11,1 (7,9; 15,8)
HER2-	71	15/71 (21,1%)	4,0 (2,1; 4,6)	11,3 (7,9; 15,8)
HER2+	9	2/9 (22,2%)	1,9 (1,5; 3,7)	7,7 (3,2; 23,0)
ER-/PgR-	28	5/28 (17,9%)	1,8 (1,5; 3,5)	10,7 (6,2; 12,0)
ER+/PgR+	52	12/52 (23,1%)	4,2 (2,8; 5,1)	14,6 (7,3; 19,2)
Chore nie uzyskujące statusu potrójnie negatywnych (HER2, ER oraz PgR)	58	14/58 (24,1%)	4,0 (2,7; 5,0)	11,50 (7,3; 18,9)
Chore potrójnie negatywne (HER2, ER oraz PgR)	22	3/22 (13,6%)	1,8 (1,5; 3,8)	10,68 (6,2; 12,6)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: ≤ 1	25	9/25 (36,0%)	3,7 (1,6; 5,5)	14,6 (7,9; 19,8)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 2	34	5/34 (14,7%)	4,0 (2,1; 5,0)	11,3 (6,4; 19,2)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 3	21	3/21 (14,3%)	1,9 (1,5; 5,0)	7,3 (4,5; 18,0)

Ogółem, wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych były podobne do wyników w populacji ogólnej. Zaznaczyć należy nieco większy odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią wśród pacjentek po co najwyżej jednym schemacie chemioterapii (około 36%), i nieco niższy u chorych z większą liczbą wcześniejszych chemioterapii (około 14%). Mediana PFS była nieco niższa od ogólnej (około 2 miesiące vs 3,7) u chorych z HER2+, ER-PgR-, potrójnie ujemnych (HER2-/ER-/PgR-) oraz u chorych z trzema wcześniejszymi schematami chemioterapii.

Autorzy badania stwierdzili, że nie zaobserwowano żadnych czynników mogących wpłynąć na efektywność erybuliny. Stwierdzono również, że erybulina działała dobrze w miejscach przerzutu nowotworu, zmniejszając guzy w wątrobie, węzłach chłonnych oraz płucach.

#### 2.6.4.10.1.2 Analiza w podgrupach badania

Poniższa tabela przedstawia wynik oceny odpowiedzi na leczenie w poszczególnych podgrupach, wyróżnionych w ramach badania.

Tabela 76. Analiza wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk; erybulina, badanie

Podgrupa	Częściowa odpowiedź na leczenie – n/N (%)	Kontrola choroby n/N (%)	Odpowiedź istotna klinicznie – n/N (%)
Wszyscy chorzy	25/269 (9,3%)	150/269 (55,8%)	46/269 (17,1%)
ER+/PgR+	22/192 (11,5%)	112/192 (58,3%)	41/192 (21,4%)
HER2+	2/29 (6,9%)	16/29 (55,2%)	4/29 (13,8%)
HER2-	22/224 (9,8%)	125/224 (55,8%)	38/224 (17,0%)
ER-/PgR-	1/54 (1,9%)	24/54 (44,4%)	2/54 (3,7%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: ≤ 3	10/105 (9,5%)	64/105 (61,0%)	24/105 (22,9%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: ≥ 4	15/164 (9,1%)	86/164 (52,4%)	22/164 (13,4%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): antracykliny	5/52 (9,6%)	29/52 (55,8%)	8/52 (15,4%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): taksany	10/133 (7,5%)	65/133 (48,9%)	16/133 (12,0%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): kapecytabina	21/203 (10,3%)	113/203 (55,7%)	37/203 (18,2%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): winorelbina	5/82 (6,1%)	42/82 (51,2%)	12/82 (14,6%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): gemcytabina	2/28 (7,1%)	13/28 (46,4%)	3/28 (10,7%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): antracykliny+taksany+kapecytabina	4/32 (12,5%)	16/32 (50,0%)	5/32 (15,6%)

<sup>^</sup> oporność na wcześniejszą chemioterapię definiowano jako progresję podczas leczenia chemioterapeutykiem, lub jako progresję w ciągu trzech tygodni po ostatniej planowanej dawce leku.

Analiza w podgrupach ogółem dała podobne wyniki do analizy w całej populacji zarówno dla oceny częściowej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby jak i odpowiedzi istotnej klinicznie. Jedynie

w przypadku pacjentek z ER-/PgR- odnotowano znaczne odstępstwa od wyniku w całej populacji - częściowa odpowiedź na leczenie w tej grupie wyniosła 1,9% (9,3% w całej populacji), natomiast odpowiedź istotna klinicznie – 3,7% (17,1% w całej populacji).

#### 2.6.4.10.1.3 Analiza w podgrupach badania

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy w podgrupach, wykonanej w ramach badania

Tabela 77. Analiza wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk; erybulina, badanie

Podgrupa	Częściowa odpowiedź na leczenie – n/N (%)	Kontrola choroby n/N (%)	Odpowiedź istotna klinicznie – n/N (%)
Wszyscy chorzy	10*/87 (11,5%*)	47*/87 (54,0%*)	15/87 (17,2%)
ER+/PgR+	8/53 (15%)	34/53 (64%)	13/53 (25%)
HER2+	1/12 (8%)	6/12 (50%)	1/12 (8%)
Chore potrójnie negatywne (HER2, ER oraz PgR)	2/27 (7%)	9/27 (33%)	2/27 (7%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 1	0/2 (0%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 2	2/11 (18%)	7/11 (64%)	3/11 (27%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 3	3/13 (23%)	8/13 (62%)	4/13 (31%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 4	3/17 (18%)	9/17 (53%)	3/17 (18%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: 5	1/17 (6%)	10/17 (59%)	2/17 (12%)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii: ≥ 6	1/27 (4%)	12/27 (44%)	3/27 (11%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): antracykliny	3/34 (9%)	19/34 (56%)	6/34 (18%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): taksany	4/53 (8%)	20/53 (38%)	6/53 (11%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii (ze stwierdzoną opornością <sup>^</sup> ): kapecytabina	5/48 (10%)	26/48 (54%)	8/48 (17%)

Wyniki analizy w podgrupach w większości przypadków były zbliżone do wyników w całej populacji. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z jednym wcześniejszym schematem chemioterapii, gdzie nie odnotowano żadnego przypadku zarówno częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również odpowie-

dzi klinicznie istotnej. U chorych po co najmniej 6 schematach chemioterapii, częściowa odpowiedź na leczenie występowała rzadziej niż w całej populacji (6% vs 11,5%). U chorych potrójnie negatywnych (HER2-/ER-/PgR-) wyniki oceny odpowiedzi były niższe niż w populacji ogólnej – szczególnie dużą różnicę zaobserwowano w odsetku chorych z kontrolą choroby (33% vs 54% w populacji ogólnej).

## 2.6.5 Bezpieczeństwo

W rozdziałach poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie danych z analizowanych badań. W próbie ██████████ zaznaczono, że przedstawiono działania niepożądane występujące z częstością przynajmniej 15%, w próbie ██████████ z częstością przynajmniej 10%, natomiast ██████████ – 5%.

W przypadku gdy było to możliwe, wykonywano metaanalizę częstości występowania danego punktu końcowego, w której wykorzystywano dane z poszczególnych badań. W przypadku próby ██████████ do metaanaliz wykorzystano dane z grupy otrzymującej 21-dniowy cykl leczenia, który był zgodny z zalecany i obecny w pozostałych badaniach.

Porównanie dwóch cykli leczenia przedstawionych w badaniu ██████████ opisywano jedynie w przypadku obserwacji znacznych różnic pomiędzy ich wynikami.

### 2.6.5.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Ten punkt końcowy rozpatrywano tylko w badaniu ██████████. Dane na temat odsetka chorych przedwcześnie kończących leczenie z powodu działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Częstość występowania przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; erybulina; badanie ██████████

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości n/N (%)
██████████	6/81 (7,4%)

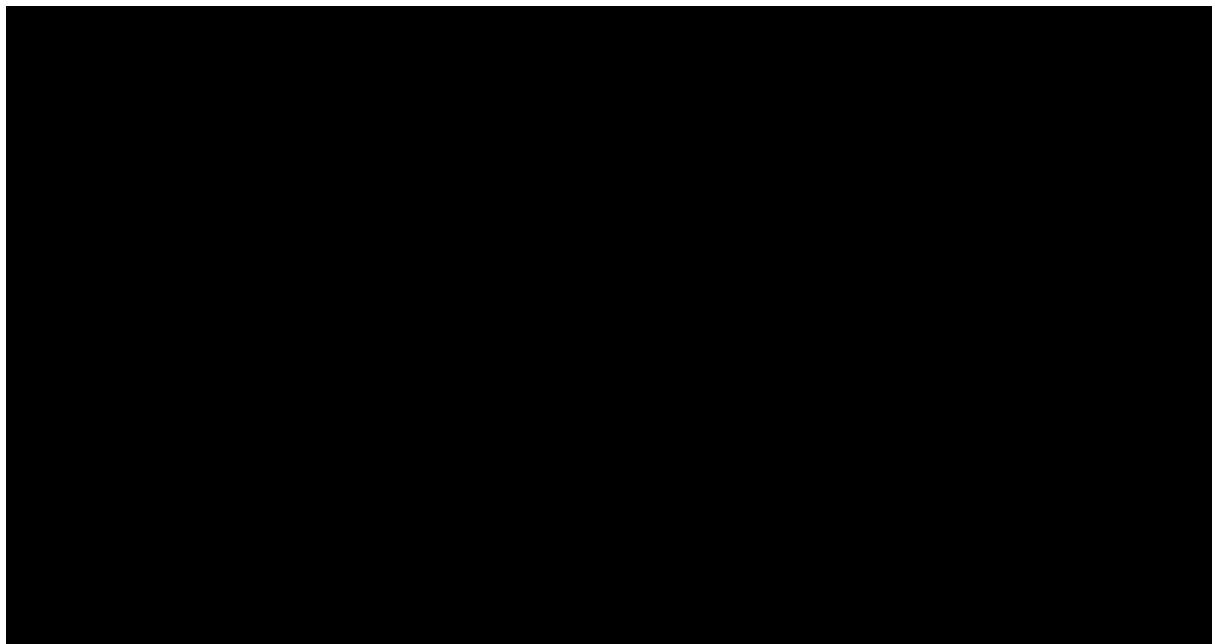
W badaniu ██████████ odsetek chorych przedwcześnie kończących leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 7,4% (6/81).

### 2.6.5.2 Poważne działania niepożądane (z ang. serious adverse events)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o odsetku chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi w badaniu ██████████.

Tabela 79. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych; erybulina; badanie ██████████

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości n/N (%)
██████████	13/81 (16,0%)



Poważne działania niepożądane wystąpiły u 16% (13/81) pacjentek. W badaniu [redacted] zaznaczono, że w przypadku 8 (9,9%) chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi nie można było wykluczyć związku z erybuliną.

### 2.6.5.3 Zgony

Częstość występowania zgonów raportowano w dwóch badaniach, [redacted] oraz [redacted]. W przypadku próby [redacted] nie przedstawiono informacji o zgonach – nie przedstawiono ich liczby, ani nie podano bezpośredniego informacji o braku zgonów w badaniu. Dane na temat tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 80. Częstość występowania zgonów; erybulina; badania [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości n/N (5%)
[redacted]	1/81 (1,2%)*
[redacted]	1/291 (0,3%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach odnotowano po jednym zgonie, co stanowiło 1,2% populacji badania [redacted] (1/81), oraz 0,3% populacji badania [redacted] (1/291). W badaniu [redacted] zaznaczono, że nie można było wykluczyć związku zaobserwowanego zgonu z leczeniem erybuliną.





### 2.6.5.4 Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania

#### 2.6.5.4.1 Gorączka

We wszystkich trzech badaniach przedstawiono dane dotyczące chorych, u których stwierdzano gorączkę. W tabeli poniżej przedstawiono te dane wraz z wynikiem metaanalizy.

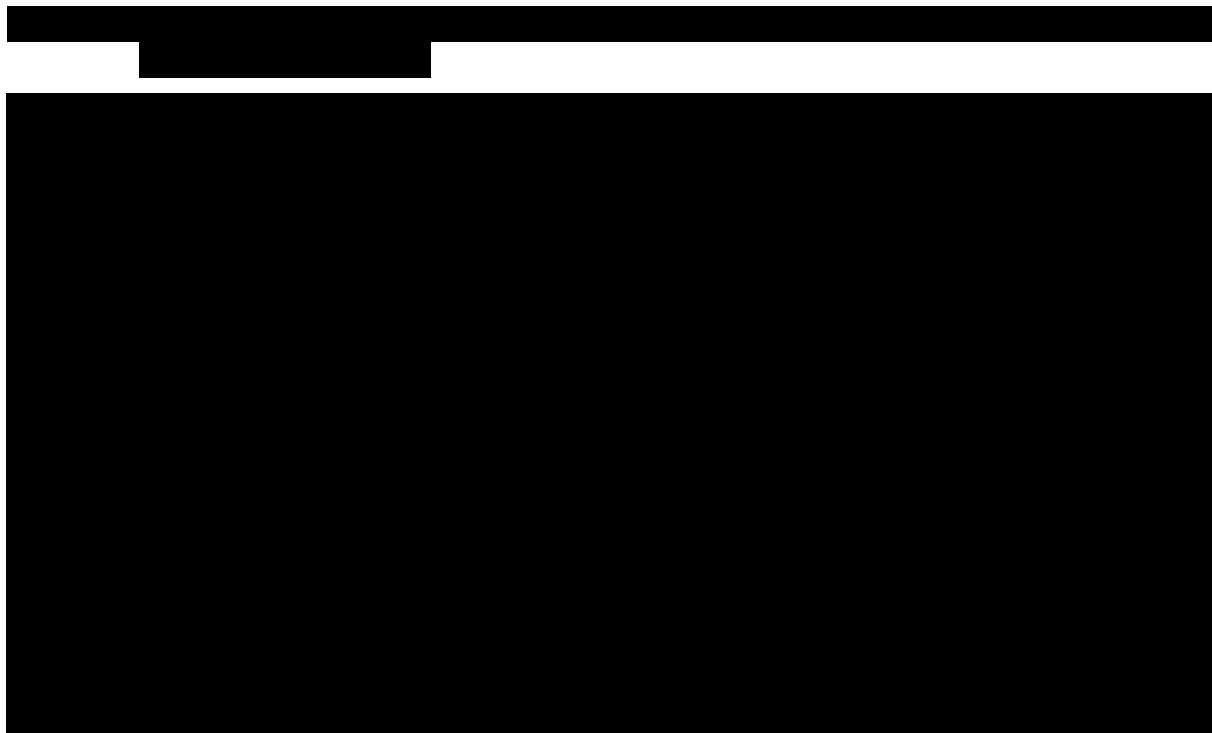
Tabela 81. Częstość występowania gorączki; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted]

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	25/81 (30,9%)	25/81 (30,9%)*	0/81 (0%)
[redacted]	68/291 (23,4%)	66/291 (22,7%)	2/291 (0,7%) <sup>^</sup>
21-dniowa kohorta	4/33 (12%)*	4/33 (12%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	14/70 (20%)*	14/70 (20%)	0/70 (0%)
Wszyscy horzy	18/103 (17%)*	18/103 (17%)	0/103 (0%)

<sup>^</sup> brak zdarzeń stopnia 4.

Gorączkę raportowano z różną częstością u chorych w poszczególnych badaniach. W próbie [redacted] [redacted] najmniej pacjentek miało gorączkę (17%), w badaniu [redacted] odsetek ten wynosił 23,4%, a w badaniu [redacted] to działanie niepożądane wystąpiło u 30,9% pacjentek. W próbach [redacted] i [redacted] wszystkie odnotowane przypadki miały nasilenie 1-2. stopnia. W próbie [redacted] działania 1-2. stopnia raportowano u 22,7% chorych, a pozostałe 0,7% miało gorączkę 3. stopnia. W próbie [redacted] u chorych otrzymujących erybulinę w 21-dniowych cyklach gorączka występowała rzadziej niż w podgrupie leczonej według schematu 28-dniowego, 12% vs 20%.





#### 2.6.5.4.2 Zmęczenie

Zmęczenie było działaniem niepożądanym raportowanym w każdym z włączonych badań obserwacyjnych. Wyniki dotyczące częstości jego występowania, także z podziałem na stopnie ciężkości, przedstawiono w poniższej tabeli. Wykonano również metaanalizę odsetków chorych z tym AE.

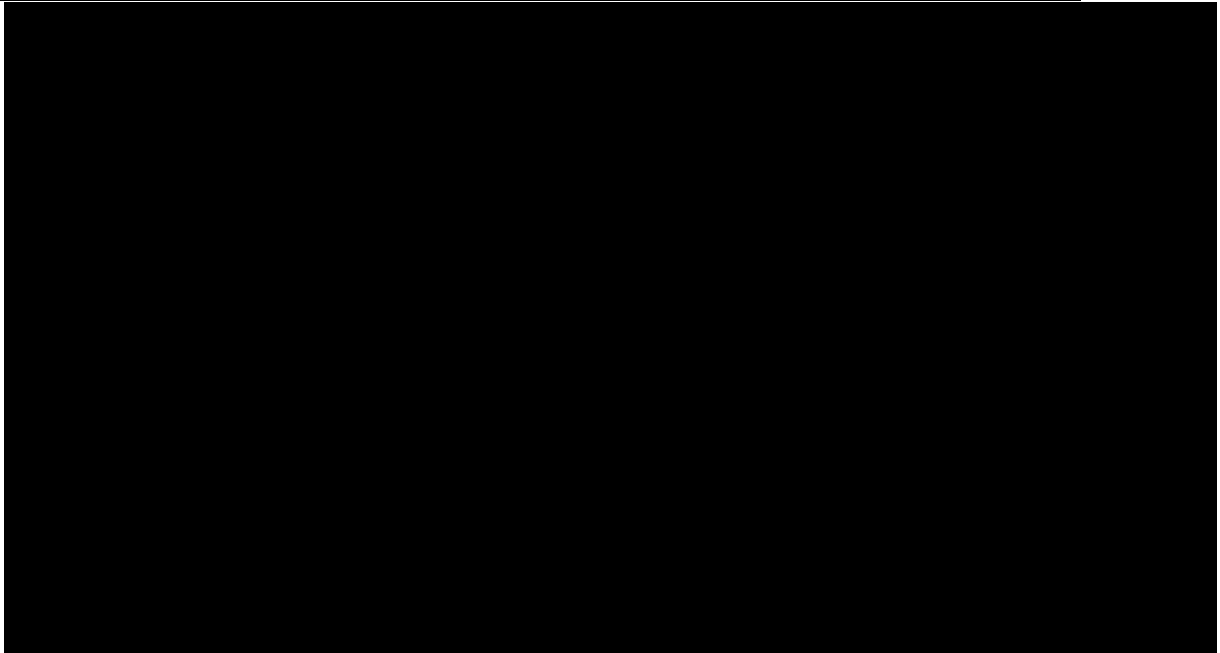
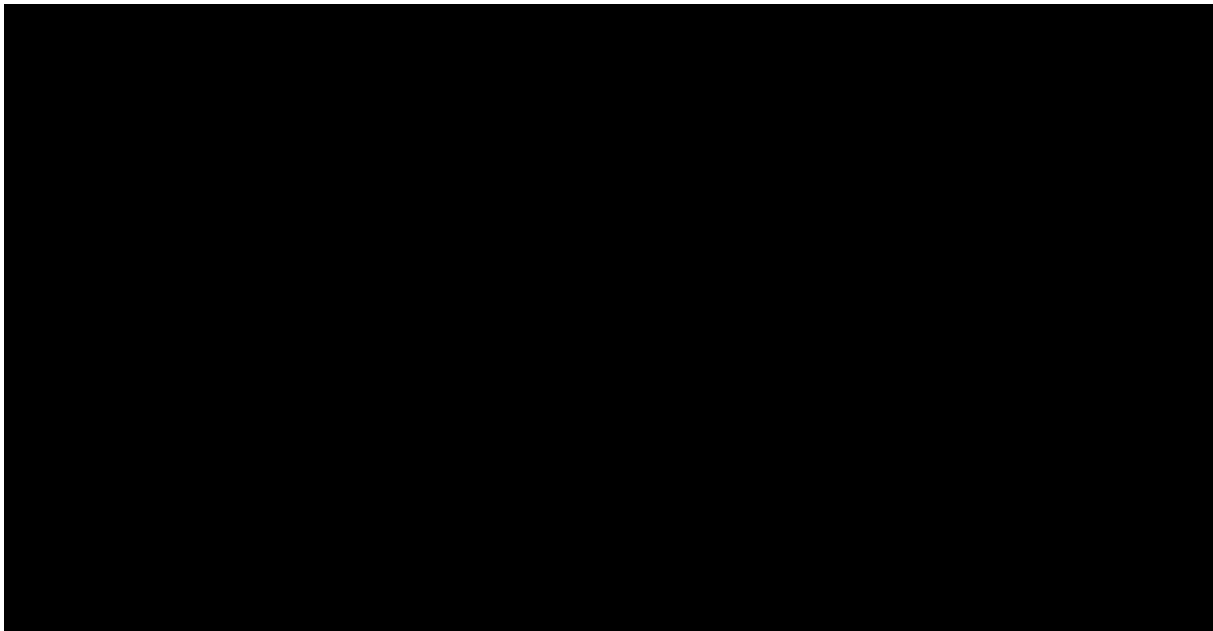
Tabela 82. Częstość występowania zmęczenia; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	37/81 (45,7%)	36/81 (44,4%)*	1/81 (1,2%)
[redacted]	189/291 (64,9%)	160/291 (55,0%)	29/291 (10,0%)^
21-dniowa kohorta	18/33 (54,5%)*	16/33 (48%)	2/33 (6%)^
28-dniowa kohorta	36/70 (51,4%)*	33/70 (47%)	3/70 (4%)^
Wszyscy chorzy	54/103 (52,4%)*	49/103 (48%)	5/103 (5%)^

^ brak zdarzeń stopnia 4.

Ogółem, zmęczenie było działaniem niepożądanym raportowanym bardzo często – wystąpiło u 45,7% chorych w badaniu [redacted], ponad 50% pacjentek z badania [redacted] i 65% chorych otrzymu-





#### 2.6.5.4.3 Zapalenie błon śluzowych

W dwóch badaniach, [REDACTED] i [REDACTED], przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zapalenia błon śluzowych. Dane te, również z podziałem na stopnie ciężkości, zebrano w tabeli poniżej. Dodatkowo wykonano metaanalizy.

Tabela 83. Częstość występowania zapalenia błon śluzowych; erybulina; badania [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	43/291 (14,8%)	36/291 (12,4%)	7/291 (2,4%) <sup>^</sup>
21-dniowa kohorta	1/33 (3%)*	1/33 (3%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	5/70 (7,1%)*	4/70 (6%)	1/70 (1%) <sup>^</sup>
Wszyscy chorzy	6/103 (5,8%)*	5/103 (5%)	1/103 (1%) <sup>^</sup>

<sup>^</sup> brak zdarzeń stopnia 4.

W próbie [redacted] zapalenie błon śluzowych stwierdzono u 14,8% chorych, podczas gdy w badaniu [redacted] działanie to raportowano u dwukrotnie mniejszego odsetka chorych (5,8%). Większość raportowanych przypadków miała łagodne nasilenie, a działania ocenione na 3-4. stopień ciężkości wystąpiły u 2,4% chorych w próbie [redacted] i 1% w badaniu [redacted]. Należy zaznaczyć, że w badaniu [redacted] u chorych otrzymujących erybulinę w ramach 28-dniowego cyklu terapii raportowali zapalenie błon śluzowych ponad dwukrotnie częściej niż chore z podgrupy otrzymującej lek w 21-dniowych cyklach, 7,1% vs 3%.

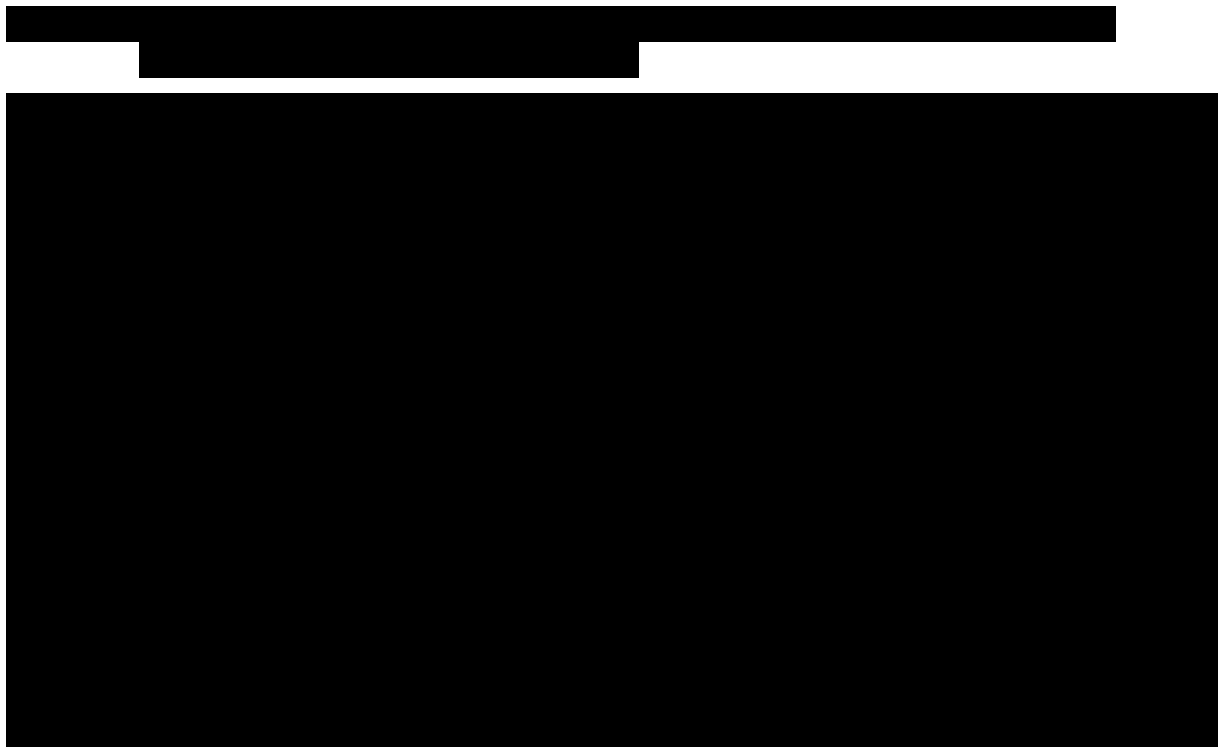
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]



#### 2.6.5.4.4 Obrzęki obwodowe

Autorzy tylko jednego badania, [REDACTED], zaprezentowali dane dotyczące chorych, u których stwierdzono obrzęki obwodowe (z ang. *peripheral edema*). Dane te zamieszczono poniżej w tabeli.

Tabela 84. Częstość występowania obrzęków obwodowych; erybulina; badanie [REDACTED].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
21-dniowa kohorta	4/33 (12%)*	4/33 (12%)	0/33 (0%)
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	4/70 (6%)*	4/70 (6%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	8/103 (8%)*	8/103 (8%)	0/103 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obrzęki obwodowe stwierdzono u 12% pacjentek, a wszystkie odnotowane przypadki miały nasilenie 1. lub 2. stopnia ciężkości.

### 2.6.5.5 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

#### 2.6.5.5.1 Suchość w ustach

Dane dotyczące chorych zgłaszających suchość w ustach przedstawili tylko autorzy badania [REDACTED]. Wyniki zawiera tabela poniżej.



Tabela 85. Częstość występowania suchości w ustach; erybulina; badanie [REDACTED].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[REDACTED] 21-dniowa kohorta	2/33 (6%)*	2/33 (6%)	0/33 (0%)
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	5/70 (7%)*	5/70 (7%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	7/103 (7%)*	7/103 (7%)	0/103 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Suchość w ustach występowała u 7% chorych leczonych erybuliną w badaniu [REDACTED]. Wszystkie odnotowane przypadki miały nasilenie 1. lub 2. stopnia.

#### 2.6.5.5.2 Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej było działaniem, które odnotowano w każdym z badań. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące częstości tego AE oraz wyniki metaanaliz.

Tabela 86. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[REDACTED]	32/81 (39,5%)	30/81 (37,0%)*	2/81 (2,5%)
[REDACTED]	32/291 (11,0%)	29/291 (10,0%)	3/291 (1,0%)^
[REDACTED] 21-dniowa kohorta	6/33 (18%)*	6/33 (18%)	0/33 (0%)
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	12/70 (17,1%)*	10/70 (14%)	2/70 (3%)
Wszyscy chorzy	18/103 (17,5%)*	16/103 (16%)	2/103 (2%)

^ brak zdarzeń stopnia 4.

W badaniach [REDACTED] i [REDACTED] zapalenie jamy ustnej diagnozowano u 11% i 17,5% chorych, a w [REDACTED] to działanie było raportowane częściej – wystąpiło u 39,5% pacjentek. Większość działań miała nasilenie 1. lub 2. stopnia, działania 3-4. stopnia stwierdzano tylko u nieco ponad 1% pacjentek. W badaniu [REDACTED] zaznaczono, że nie było działań 4. stopnia ciężkości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

### 2.6.5.5.3 Nudności

Dane dotyczące częstości występowania nudności, zamieszczone w poniższej tabeli, odnaleziono we wszystkich opisywanych próbach klinicznych bez grupy kontrolnej. W tabeli przedstawiono również wyniki metaanaliz.

Tabela 87. Częstość występowania nudności; erybulina; badania [Redacted], [Redacted] oraz [Redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[Redacted]	36/81 (44,4%)	35/81 (43,2%)*	1/81 (1,2%)
[Redacted]	129/291 (44,3%)	123/291 (42,3%)	6/291 (2,1)^
21-dniowa kohorta	11/33 (33,3%)	10/33 (30%)	1/33 (3%)^
28-dniowa kohorta	27/70 (39%)*	27/70 (39%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	38/103 (36,9%)*	37/103 (36%)	1/103 (1%)^
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

^ brak zdarzeń stopnia 4.

W badaniach [Redacted] i [Redacted] nudności zgłaszało około 44% pacjentek, podczas gdy w próbie [Redacted] odsetek ten był mniejszy – 36,9%. Większość raportowanych przypadków miała nasilenie do 2. stopnia ciężkości, działania 3-4. stopnia stwierdzono u nieco ponad 1% pacjentek, przy

czym w badaniach [REDACTED] i [REDACTED] zaznaczono, że nie odnotowano działań 4. stopnia ciężkości.

[REDACTED]

[REDACTED]

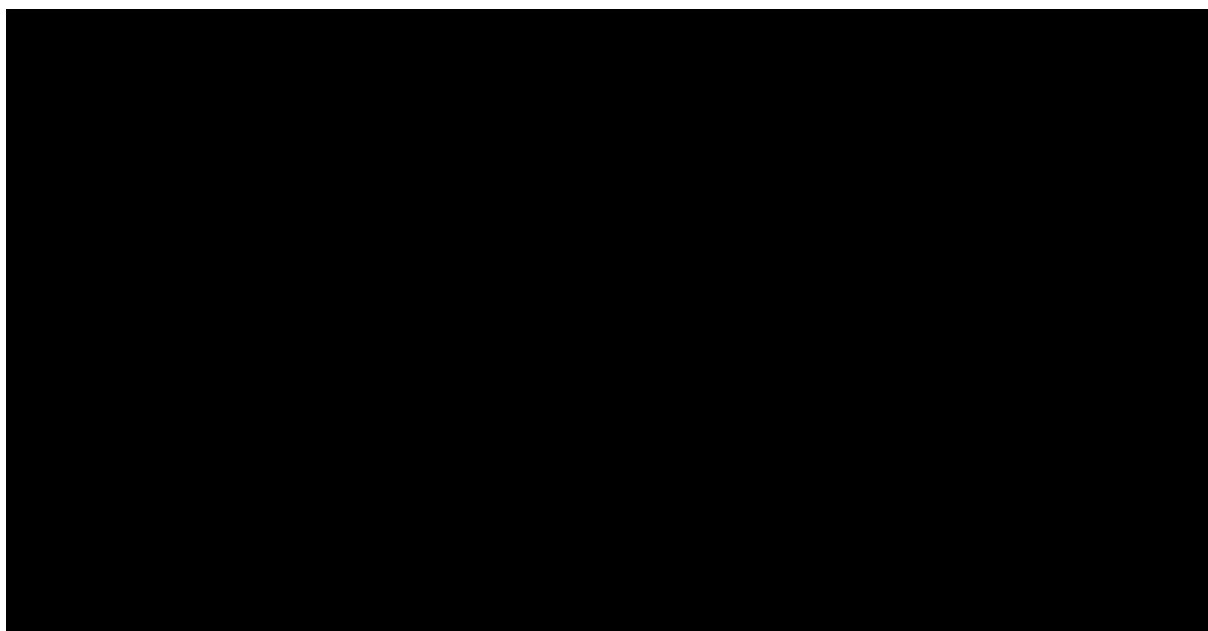
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



#### 2.6.5.5.4 Wymioty

Dane dotyczące częstości występowania wymiotów odnaleziono we wszystkich badaniach. Wyniki te wraz z wynikami metaanaliz zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Częstość występowania wymiotów; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted]

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	16/81 (19,8%)	15/81 (18,5%)*	1/81 (1,2%)
[redacted]	52/291 (17,9%)	50/291 (17,2%)	2/291 (0,7%)^
21-dniowa kohorta	4/33 (12%)*	4/33 (12%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	6/70 (9%)*	6/70 (9%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	10/103 (10%)*	10/103 (10%)	0/103 (0%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ brak zdarzeń stopnia 4.

Wymioty występowały częściej u chorych z badań [REDACTED] i [REDACTED], niż w próbie [REDACTED], odpowiednio u 19,8% i 17,9% oraz 10% chorych. W próbie [REDACTED] wszystkie odnotowane przypadki były 1-2. stopnia ciężkości, w pozostałych próbach działania o nasileniu 3-4. stopniach stanowiły niewielki procent wszystkich odnotowanych przypadków – raportowało je około 1% chorych, przy czym w próbie [REDACTED] zaznaczono, że nie było działań 4. stopnia.

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 2.6.5.5 Niestrawność

Dane dotyczące częstości występowania niestrawności odnaleziono tylko w badaniu [Redacted]. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Częstość występowania niestrawności; erybulina; badanie [Redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
21-dniowa kohorta	2/33 (6%)*	2/33 (6%)	0/33 (0%)
[Redacted] 28-dniowa kohorta	6/70 (9%)*	6/70 (9%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	8/103 (8%)*	8/103 (8%)	0/103 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Niestrawność zgłaszało 8% pacjentek leczonych erybuliną w badaniu [Redacted]. Wszystkie odnotowane przypadki były łagodne – 1-2. stopień nasilenia.

### 2.6.5.5.6 Biegunka

Biegunka była działaniem niepożądanym odnotowanym w każdym z trzech opisywanych badań. Dane dotyczące częstości jej występowania oraz wyniki przeprowadzonych metaanaliz zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Częstość występowania biegunki; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED]

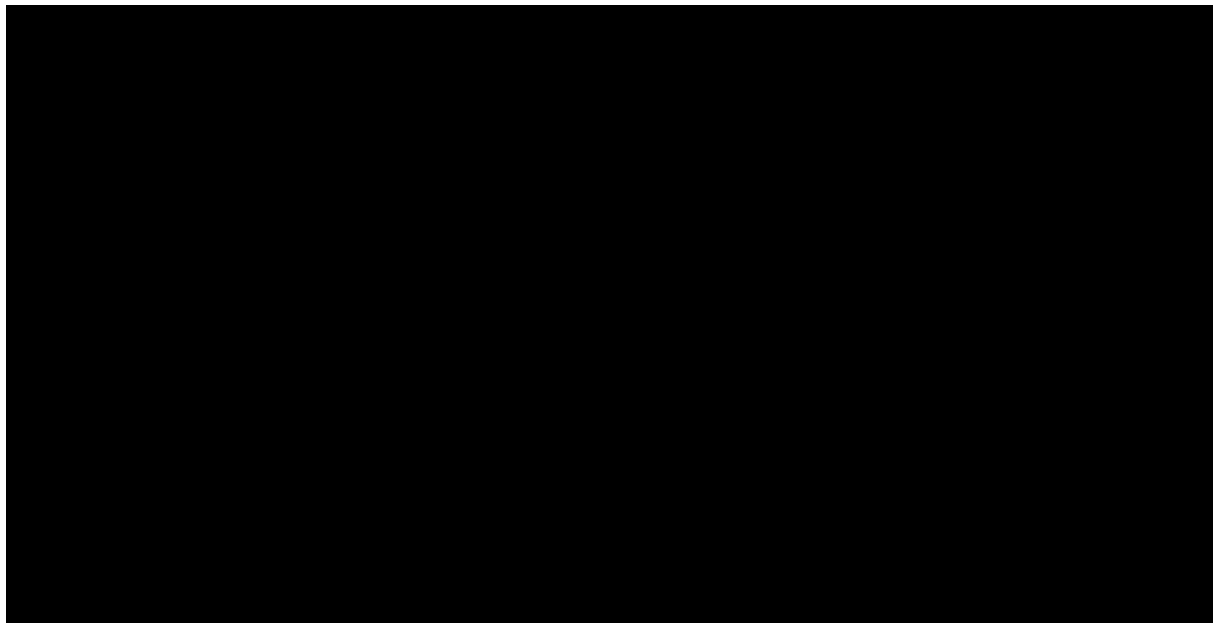
Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[REDACTED]	15/81 (18,5%)	15/81 (18,5%)*	0/81 (0%)
[REDACTED]	54/291 (18,6%)	51/291 (17,5%)	3/291 (1,0%)^
21-dniowa kohorta	7/33 (21,2%)*	6/33 (18%)	1/33 (3%)^
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	4/70 (5,7%)*	3/70 (4%)	1/70 (1%)^
Wszyscy chorzy	11/103 (10,7%)*	9/103 (9%)	2/103 (2%)^

^ brak zdarzeń stopnia 4.

W badaniach [REDACTED] i [REDACTED] biegunka występowała u około 19% chorych, a w próbie [REDACTED] to działanie niepożądane zgłaszało 10,7% pacjentek, przy czym jego częstość była znacznie większa u chorych z podgrupy otrzymującej erybulinę w cyklach 21-dniowych niż 28-dniowych, 21,2% vs 5,7%. Większość odnotowanych przypadków miała łagodne nasilenie (1-2. stopień ciężkości), tylko u około 1-2% pacjentek raportowano biegunkę 3. stopnia (nie odnotowano przypadków 4. stopnia), natomiast w badaniu [REDACTED] w ogóle nie było przypadków w stopniu cięższym niż 2.



[REDACTED]



#### 2.6.5.5.7 Zaparcia

Dane dotyczące częstości występowania zaparcia odnaleziono we wszystkich trzech badaniach bez grupy kontrolnej. Dane wraz z wynikami metaanaliz zebrano w tabeli poniżej.

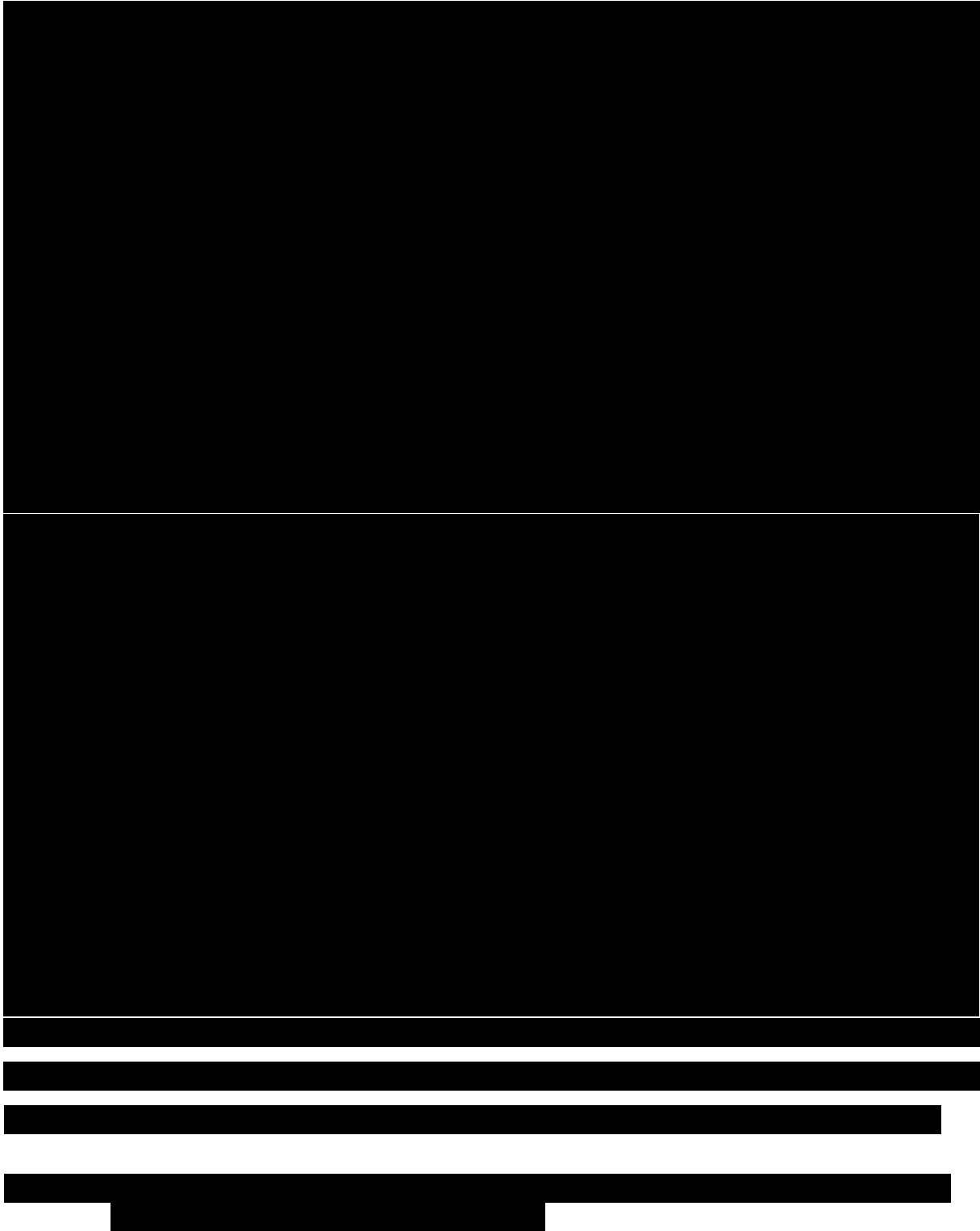
Tabela 91. Częstość występowania zaparć; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	13/81 (16%)	13/81 (16%)*	0/81 (0%)
[redacted]	56/291 (19,2%)	54/291 (18,6%)	2/291 (0,7%)^
21-dniowa kohorta	4/33 (12%)*	4/33 (12%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	13/70 (19%)*	13/70 (19%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	17/103 (17%)*	17/103 (17%)	0/103 (0%)

^ brak zdarzeń stopnia 4.

Zaparcia występowały z podobną częstością u chorych we wszystkich trzech badaniach, stwierdzano je u 16-19% pacjentek. W próbach [redacted] i [redacted] odnotowano tylko działania o nasileniu 1. lub 2. stopnia, natomiast w [redacted] oprócz działań 1-2. stopnia, u 0,7% pacjentek zaparcia

miały nasilenie 3. stopnia. W badaniu [REDACTED] więcej chorych leczonych w cyklach 28-dniowych niż w 21-dniowych miała zaparcia, odpowiednio 19% i 12%.





### 2.6.5.6 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

#### 2.6.5.6.1 Zmniejszenie apetytu

We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych ze zmniejszonym apetytem. Wyniki te oraz wyniki metaanaliz zebrano w poniższej tabeli.

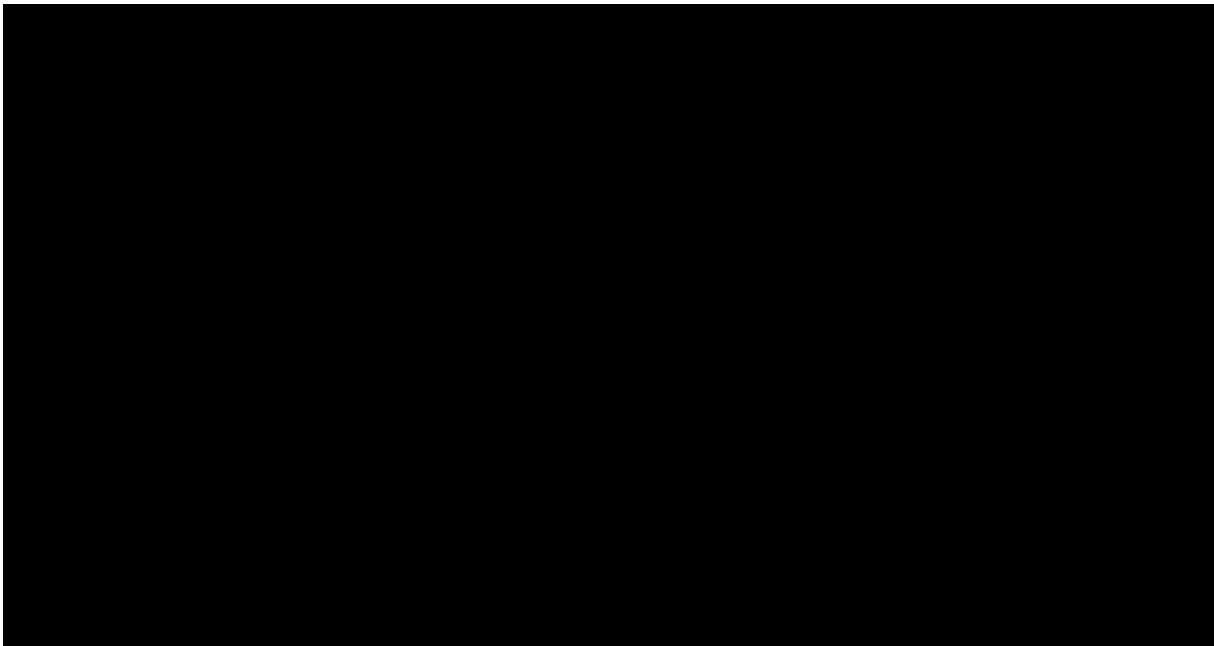
Tabela 92. Częstość występowania zmniejszenia apetytu; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	38/81 (46,9%)	37/81 (45,7%)	1/81 (1,2%)
[redacted]	60/291 (20,6%)	58/291 (19,9%)	2/291 (0,7%) <sup>^</sup>
21-dniowa kohorta	2/33 (6%)*	2/33 (6%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	13/70 (19%)*	13/70 (19%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	15/103 (15%)*	15/103 (15%)	0/103 (0%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ brak zdarzeń stopnia 4.

Zmniejszenie apetytu występowało najczęściej u chorych w badaniu [REDACTED], odsetek pacjentek z tym działaniem niepożądanym wynosił 46,9%, z czego u 45,7% miało ono nasilenie 1-2. stopnia. W próbie [REDACTED] zmniejszenie apetytu wystąpiło u 20,9% chorych, w większości 1-2. stopnia ciężkości (nie odnotowano działań o 4. stopniu nasilenia, a nasilenie 3. stopnia stwierdzono u 0,7% pacjentek). Z kolei w próbie [REDACTED] zmniejszenie apetytu raportowało 15% chorych, przy czym częstość była większa w podgrupie z cyklem 28-dniowym niż 21-dniowym, 19% vs 6%.





#### 2.6.5.6.2 Hipokaliemia

Dane dotyczące odsetka chorych, u których wystąpiła hipokaliemia odnaleziono jedynie w badaniu [REDACTED]. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 93. Częstość występowania hipokaliemii; erybulina; badanie ██████████

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
21-dniowa kohorta	1/33 (3%)	1/33 (3%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	6/70 (8,6%)*	5/70 (7%)	1/70 (1%)^
Wszyscy chorzy	7/103 (6,8%)*	6/103 (6%)	1/103 (1%)^

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ brak zdarzeń stopnia 4.

Hipokaliemia wystąpiła u 3% pacjentek leczonych erybuliną podawaną w cyklach 21-dniowych i u 8,6% chorych otrzymujących ten lek w cyklach 28-dniowych. Nie odnotowano hipokaliemii 4. stopnia nasilenia, a w podgrupie z 21-cyklem podawania erybuliny ogółem wszystkie odnotowane przypadki miały nasilenie maksymalnie 2. stopnia.

### 2.6.5.7 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

#### 2.6.5.7.1 Neutropenia

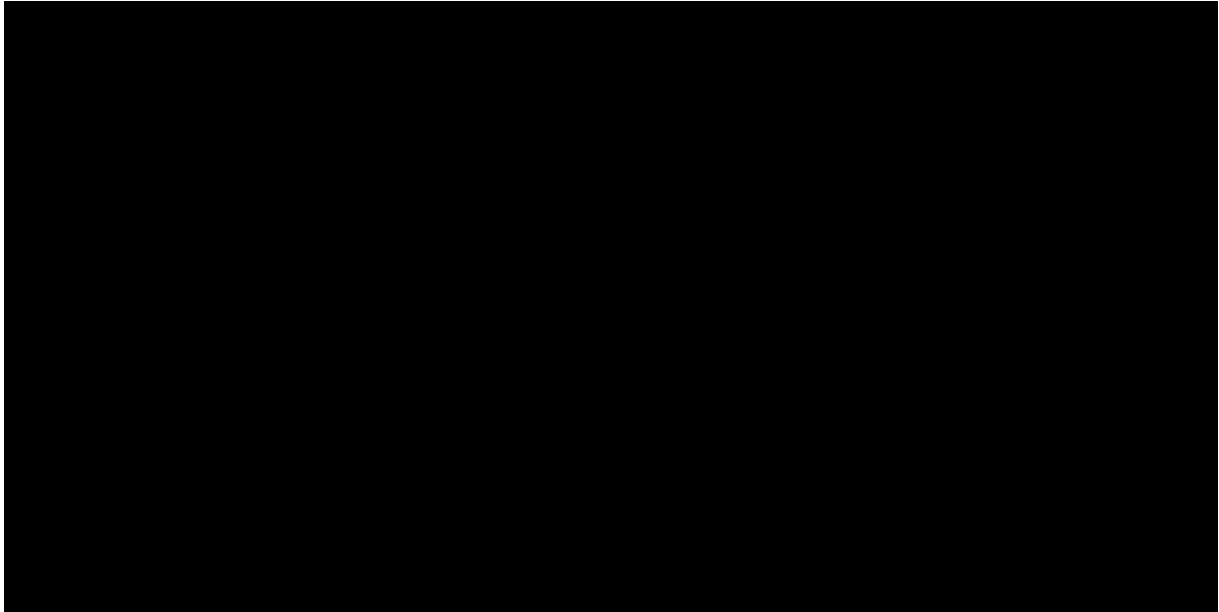
Najczęstszym hematologicznym działaniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła we wszystkich opisywanych badaniach. Wyniki dotyczące jej częstości przedstawiono w tabeli poniżej, w której zamieszczono również wyniki metaanaliz.

Tabela 94. Częstość występowania neutropenii; erybulina; badania ██████████, ██████████ oraz ██████████

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
██████████	80/81 (98,8%)	3/81 (3,7%)*	77/81 (95,1%)
██████████	174/291 (59,8%)	17/291 (5,8%)	157/291 (54,0%)
21-dniowa kohorta	23/33 (69,7%)*	3/33 (9%)	20/33 (61%)
28-dniowa kohorta	54/70 (77,1%)*	8/70 (11%)	46/70 (66%)
Wszyscy chorzy	77/103 (74,8%)*	11/103 (11%)	66/103 (64%)

W próbie ██████████ neutropenia wystąpiła prawie u wszystkich chorych leczonych erybuliną (98,8%), z czego u 95,1% pacjentek była to neutropenia 3. lub 4. stopnia ciężkości. W pozostałych badaniach odsetek chorych z tym działaniem był mniejszy, choć nadal znaczący – w próbie ██████████ wynosił

74,8%, a w [REDACTED] – 59,8%. Większość odnotowanych przypadków miała nasilenie 3. lub 4. stopnia ciężkości (54% w próbie [REDACTED] i 64% w [REDACTED]).



W badaniu [REDACTED] zaznaczono, że u 21,6% chorych podawano G-CSF po wystąpieniu neutropenii w stopniu co najmniej 3., z wyjątkiem dwóch chorych którzy byli leczeni G-CSF od początku, bez wystąpienia ciężkiej neutropenii.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 2.6.5.7.2 Gorączka neutropeniczna

Dane dotyczące gorączki neutropenicznej 3-4. stopnia odnaleziono w dwóch badaniach, [REDACTED] i [REDACTED]. Wyniki zebrano w tabeli poniżej, wraz z wynikiem metaanalizy.

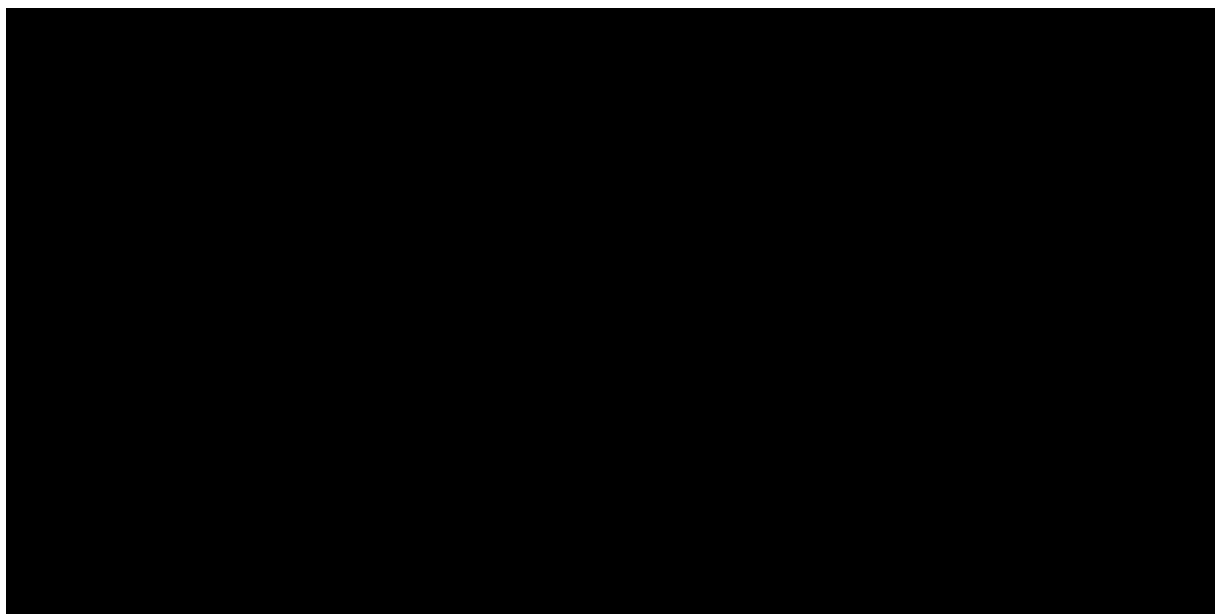


Tabela 95. Częstość występowania gorączki neutropenicznej; erybulina; badania [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	16/291 (5,5%)
21-dniowa kohorta	1/33 (3%) <sup>^</sup>
28-dniowa kohorta	3/70 (4%)
Wszyscy chorzy	4/103 (4%)

<sup>^</sup> brak zdarzeń stopnia 4.

Gorączkę neutropeniczną 3-4. stopnia stwierdzono u 5,5% chorych w badania [redacted] i 4% pacjentek z badania [redacted], przy czym w drugiej próbie zaznaczono, że nie odnotowano przypadków 4. stopnia.



### 2.6.5.7.3 Posocznica neutropeniczna

Dane dotyczące posocznicy neutropenicznej odnaleziono tylko w badaniu [redacted]. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Częstość występowania posocznicy neutropenicznej; erybulina; badanie

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
21-dniowa kohorta	0/33 (0%)	0/33 (0%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	2/70 (3%)	0/70 (0%)	2/70 (3%)**
Wszyscy chorzy	2/103 (2%)**	0/103 (0%)	2/103 (2%)**

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* u jednej chorej wystąpił zgon w wyniku sepsy neutropenicznej (5. stopień ciężkości).

Posocnicę neutropeniczną zdiagnozowano u dwóch pacjentek w badaniu , przy czym obydwie chore otrzymywały erybulinę w cyklach 28-dniowych. Obydwa przypadki miały nasilenie 3-4. stopnia i jeden z nich doprowadził do zgonu chorej.

#### 2.6.5.7.4 Leukopenia

Dane dotyczące odsetka chorych z leukopenią, zamieszczone w poniższej tabeli, przedstawili autorzy wszystkich trzech opisywanych badań. W tabeli zaprezentowano również wyniki metaanaliz.

Tabela 97. Częstość występowania leukopenii; erybulina; badania , oraz

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
	80/81 (98,8%)	20/81 (24,7%)*	60/81 (74,1%)
	174/291 (59,8%)	17/291 (5,8%)	157/291 (54,0%)
21-dniowa kohorta	5/33 (15%)*	0/33 (0%)	5/33 (15%)
28-dniowa kohorta	22/70 (31,4%)*	8/70 (11%)	14/70 (20%)
Wszyscy chorzy	27/103 (26,2%)*	8/103 (8%)	19/103 (18%)

Leukopenię stwierdzono u prawie wszystkich pacjentek (98,8%), a w próbie częstość leukopenii była mniejsza (59,8%). Z kolei w badaniu częstość leukopenii różniła się pomiędzy podgrupami wyróżnionymi na podstawie długości cyklu leczenia – u chorych z cyklem 21-dniowym to działanie niepożądane raportowano u 15% chorych, a w podgrupie z cyklem 28-dniowym u 31,4% chorych. W badaniach i większość przypadków miała nasilenie 3-4. stopnia, a w próbie w podgrupie chorych z 21-dniowym wszystkie odnotowane przypadki miały nasilenie 3-4. stopnia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

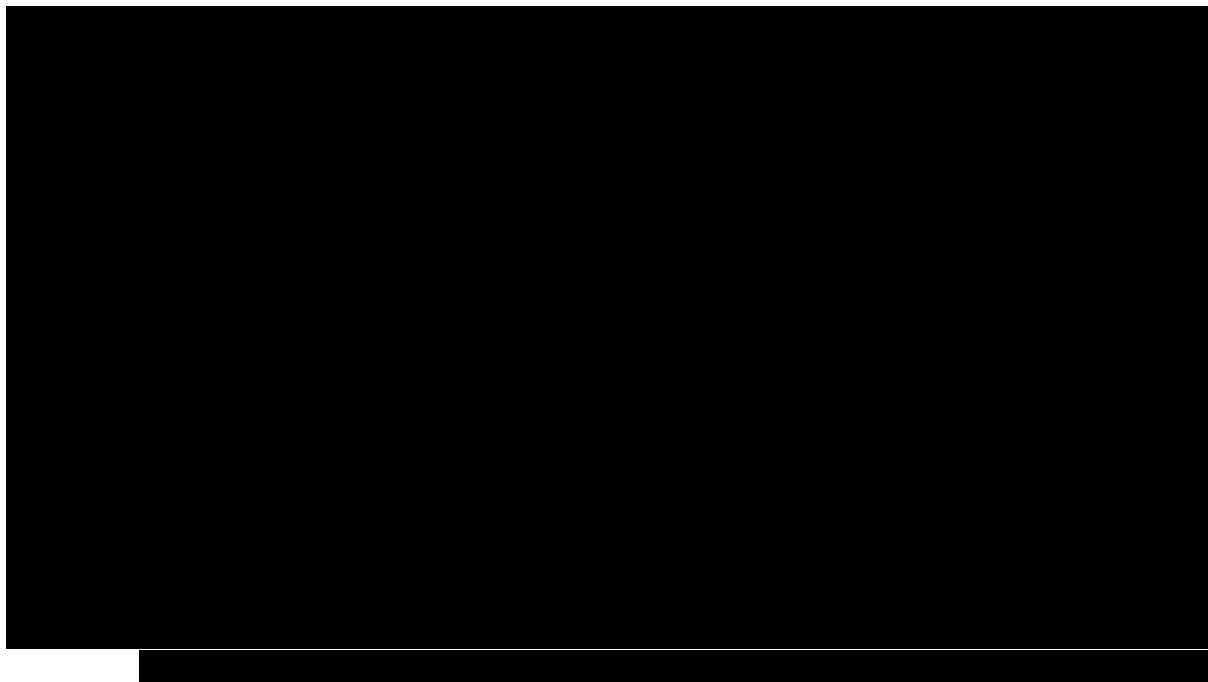
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



#### 2.6.5.7.5 Limfopenia

Limfopenia była działaniem niepożądanym opisywanym tylko w badaniu [redacted]. Wyniki na ten temat zawiera poniższa tabela.

*Tabela 98. Częstość występowania limfopenii; erybulina; badanie [redacted].*

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	44/81 (54,3%)	34/81 (42,0%)*	10/81 (12,3%)

Limfopenię stwierdzono u 54,3% chorych, z czego nasilenie do 2. stopnia wystąpiło u 42% chorych, a u 12,3% pacjentek wystąpiła limfopenia 3-4. stopnia ciężkości.

#### 2.6.5.7.6 Trombocytopenia

Dane dotyczące częstości występowania trombocytopenii zamieścili tylko autorzy badania [redacted]. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Częstość występowania trombocytopenii; erybulina; badanie ██████████.

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
21-dniowa kohorta	1/33 (3%)*	1/33 (3%)	0/33 (0%)
██████████ 28-dniowa kohorta	8/70 (11,4%)*	6/70 (9%)	2/70 (3%)^
Wszyscy chorzy	9/103 (8,7%)*	7/103 (7%)	2/103 (2%)^

Trombocytopenię raportowano u 3% chorych z podgrupy otrzymującej erybulinę w cyklach 21-dniowych i u 11,4% pacjentek stosujących 28-dniowe cykle leczenia. Nasilenie 3-4. stopnia odnotowano tylko w podgrupie z dłuższym cyklem terapii, wystąpiło u 3% chorych.

#### 2.6.5.7.7 Niedokrwistość

W dwóch badaniach (██████████ i ██████████) odnaleziono dane dotyczące częstości występowania neutropenii. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej, razem z wynikami przeprowadzonych metaanaliz.

Tabela 100. Częstość występowania niedokrwistości; erybulina; badania ██████████ oraz ██████████.

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
██████████	82/291 (28,2%)	76/291 (26,1%)	6/291 (2,0%)
21-dniowa kohorta	5/33 (15%)	5/33 (15%)	0/33 (0%)
██████████ 28-dniowa kohorta	32/70 (45,7%)*	31/70 (44%)	1/70 (1%)^
Wszyscy chorzy	37/103 (35,9%)*	36/103 (35%)	1/103 (1%)^

^ brak zdarzeń stopnia 4.

Niedokrwistość raportowano u 28,2% chorych w badaniu ██████████. W badaniu ██████████ częstość tego działania niepożądanego znacznie różniła się pomiędzy wyróżnionymi podgrupami, u chorych otrzymujących erybulinę w cyklach 21-dniowych była znacznie niższa niż u chorych z cyklami 28-dniowymi, odpowiednio 15% i 45,7%. Większość odnotowanych przypadków miała nasilenie do 2. stopnia ciężkości, działanie 3. stopnia stwierdzono tylko u jednej chorej z podgrupy 28-dniowego cyklu w badaniu ██████████. Nie odnotowano niedokrwistości 4. stopnia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 2.6.5.8 Zaburzenia układu nerwowego

#### 2.6.5.8.1 Ból głowy

We wszystkich włączonych badaniach odnaleziono informacje dotyczące częstości występowania bólu głowy u pacjentek leczonych erybuliną. Dane te zebrano w tabeli poniżej, w której zamieszczono również wyniki metaanaliz.

Tabela 101. Częstość występowania bólu głowy; erybulina; badania [Redacted], [Redacted] oraz [Redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[Redacted]	13/81 (16,0%)	13/81 (16,0%)*	0/81 (0%)
[Redacted]	36/291 (12,4%)	36/291 (12,4%)	0/291 (0%)
21-dniowa kohorta	7/33 (21,2%)*	6/33 (18%)	1/33 (3%)
28-dniowa kohorta	6/70 (8,6%)*	5/70 (7%)	1/70 (1%)^
Wszyscy chorzy	13/103 (12,6%)*	11/103 (11%)	2/103 (2%)

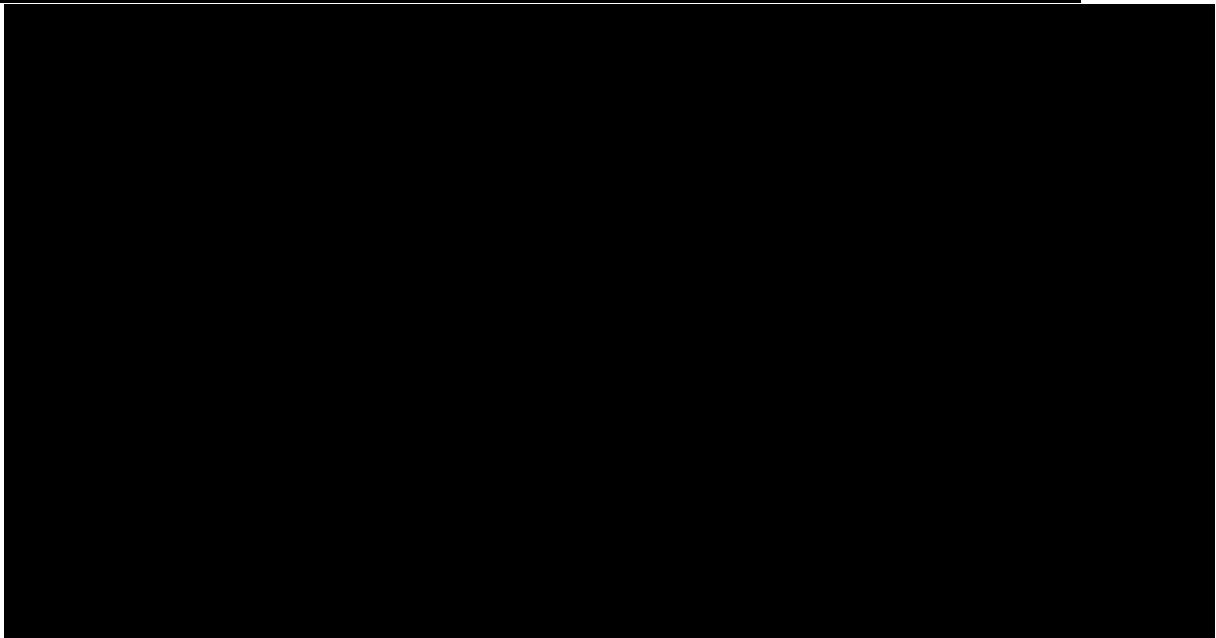
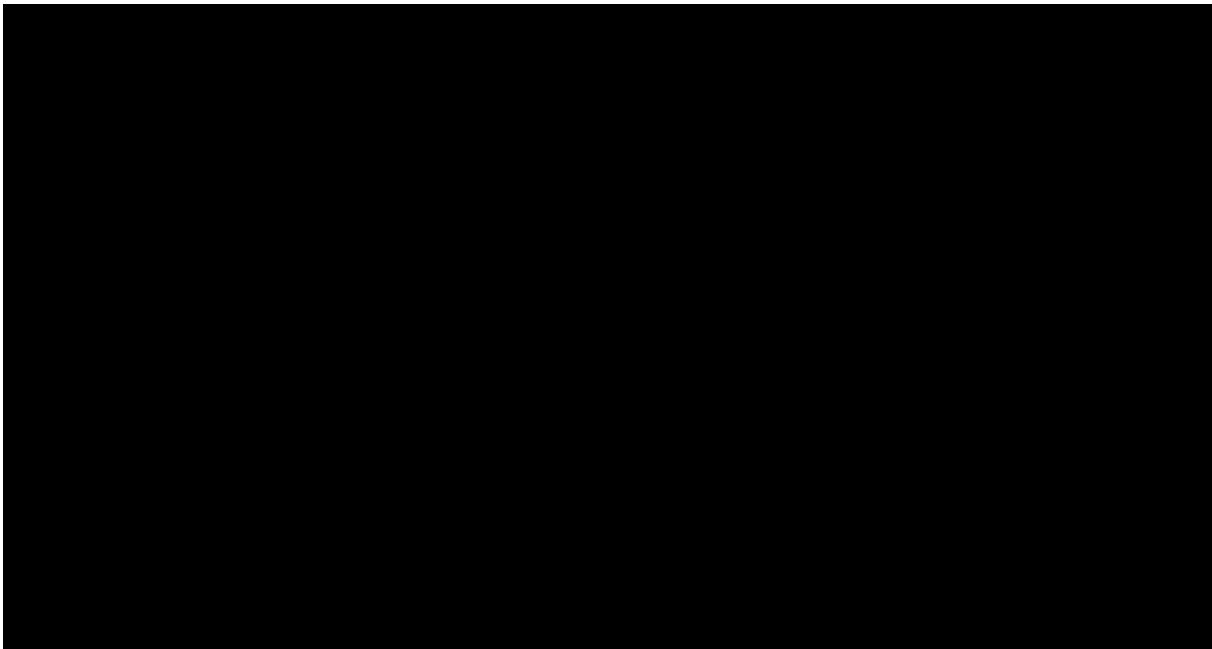
^ brak zdarzeń stopnia 4.

W badaniach [Redacted] i [Redacted] ból głowy zgłaszało kilkanaście procent chorych, odpowiednio 16% i 12,4%. W próbie [Redacted] więcej chorych leczonych erybuliną podawaną w cyklach 21-



dniowych raportowało występowanie tego działania niepożądanego (21,2%), natomiast w podgrupie z cyklem 28-dniowym częstość wynosiła 8,6%. W pierwszych dwóch badaniach nie odnotowano przypadków 3-4. stopnia ciężkości, natomiast w badaniu [REDACTED] w podgrupie o 21-dniowym cyklu stwierdzono ból głowy 4. stopnia, a w drugiej podgrupie u jednej pacjentki odnotowano nasilenie 3. stopnia tego działania niepożądanego.





#### 2.6.5.8.2 Zawroty głowy

Częstość występowania zawrotów głowy opisywali autorzy dwóch włączonych badań, [REDACTED] i [REDACTED]. Wyniki zebrano w tabeli poniżej, w której zamieszczono również wyniki metaanaliz.

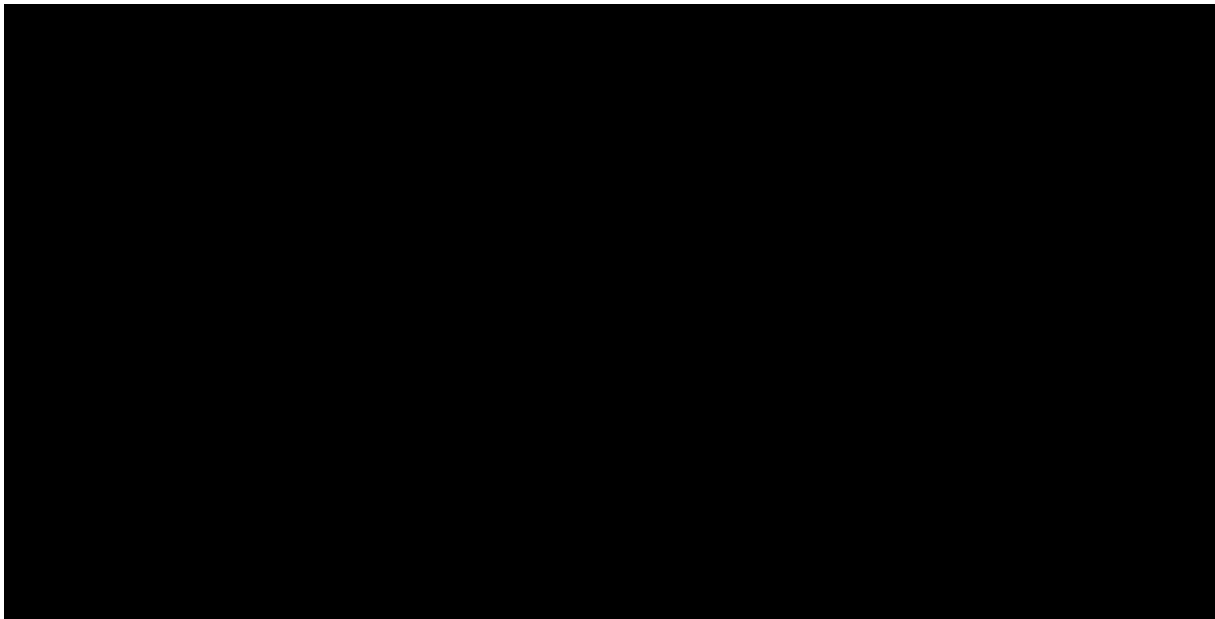


Tabela 102. Częstość występowania zawrotów głowy; erybulina; badania oraz

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
	14/291 (4,8%)*	14/291 (4,8%)	0/291 (0%)^
21-dniowa kohorta	4/33 (12%)*	4/33 (12%)	0/33 (0%)
28-dniowa kohorta	8/70 (11%)*	8/70 (11%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	12/103 (12%)*	12/103 (12%)	0/103 (0%)

^ brak zdarzeń stopnia 4.

W próbie częstość występowania zawrotów głowy była ponad dwukrotnie większa niż w badaniu, odpowiednio 12% vs 4,8%. Wszystkie przypadki miały nasilenie 1-2. stopnia. Nie odnotowano zawrotów głowy 3-4. stopnia.



### 2.6.5.8.3 Zaburzenia smaku

We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zaburzeń smaku. Wyniki z pojedynczych badań oraz wyniki metaanaliz zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 103. Częstość występowania zaburzeń smaku; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	27/81 (33,3%)	27/81 (33,3%)*	0/81 (0%)
[redacted]	40/291 (13,7%)	40/291 (13,7%)	0/291 (0%)
21-dniowa kohorta	3/33 (9%)*	3/33 (9%)	0/33 (0%)
[redacted] 28-dniowa kohorta	6/70 (8%)*	6/70 (8%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	9/103 (9%)*	9/103 (9%)	0/103 (0%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

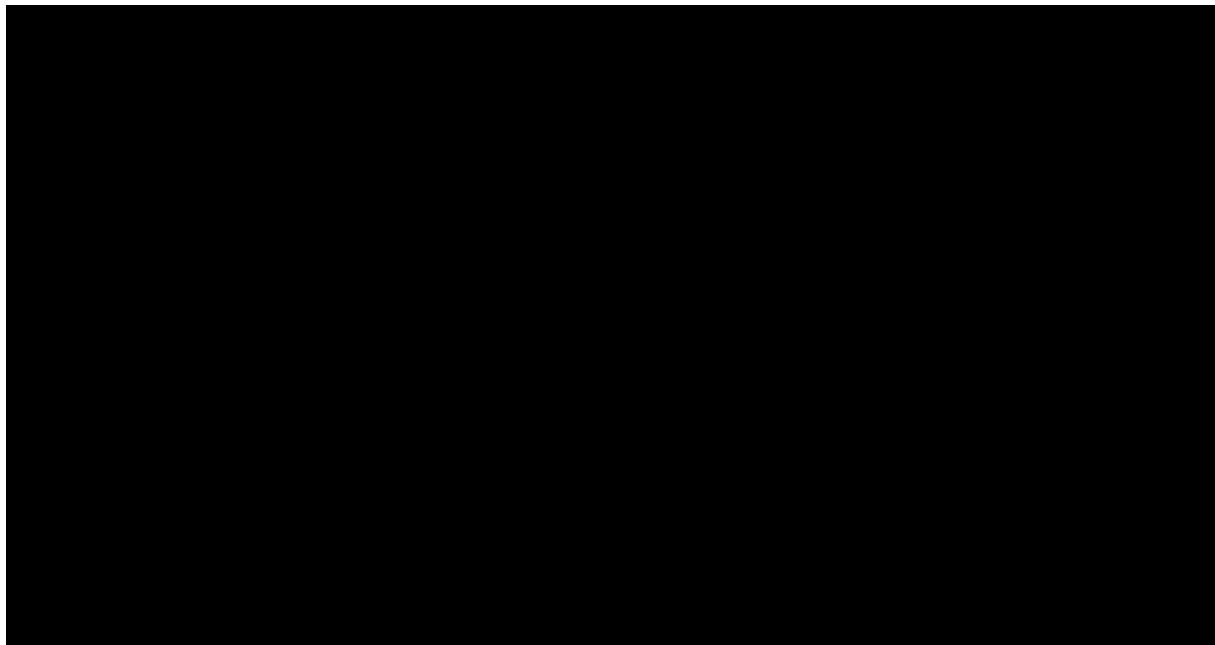
Zaburzenia smaku raportowano najczęściej u chorych z badania [redacted], wystąpiły u 33,3% pacjentek. W badaniu [redacted] stwierdzono je u 13,7% pacjentek, a w [redacted] u 9%. Wszystkie odnotowane działania miały nasilenie 1. lub 2. stopnia.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



#### 2.6.5.8.4 Neuropatia obwodowa

Dane dotyczące częstości występowania neuropatii obwodowej odnaleziono we wszystkich opisywanych badaniach. W tabeli poniżej przedstawiono dane z pojedynczych badań oraz wyniki metaanaliz.

Tabela 104. Częstość występowania neuropatii obwodowej; erybulina; badania [redacted] oraz [redacted].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	19/81 (23,5%)	16/81 (19,6%)*	3/81 (3,7%)
[redacted]	95/291 (32,6%)	75/291 (25,8%)	20/291 (6,9%)^
21-dniowa kohorta	9/33 (27,3%)*	8/33 (24%)	1/33 (3%)^
28-dniowa kohorta	23/70 (32,9%)*	19/70 (27%)	4/70 (6%)^
Wszyscy chorzy	32/103 (31,1%)*	27/103 (26%)	5/103 (5%)^
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ brak zdarzeń stopnia 4.

U chorych leczonych erybuliną podawaną w 21-dniowych cyklach neuropatię obwodową stwierdzono u 23,5% do 32,6%. Większość tych działań była 1. lub 2. stopnia ciężkości. Neuropatię 3-4. stopnia

raportowano tylko u kilku procent pacjentek, przy czym w badaniach [REDACTED] i [REDACTED] zaznaczono, że nie odnotowano przypadków 4. stopnia ciężkości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu [REDACTED] zaznaczono dodatkowo, że częstość występowania neuropatii obwodowej w stopniu 2. lub 3. była podobna u chorych z wyjściowo obecną neuropatią obwodową 1. stopnia (3/32; 9,4% oraz 2/32; 6,3%, odpowiednio 2. oraz 3. stopnia) do tej obserwowanej u chorych wyjściowo bez neuropatii obwodowej (3/49; 6,1% oraz 1/49; 2,0% odpowiednio 2. oraz 3. stopnia).

W badaniu [REDACTED] zaznaczono, że na neuropatię obwodową w większości stanowiła neuropatia czuciowa (26,8% w całej populacji dla zdarzeń 1. lub 2. stopnia ciężkości oraz 5,8% dla zdarzeń 3. Stopnia ciężkości), natomiast udział neuropatii ruchowej był niewielki (0,3% oraz 1,4%, analogicznie). U 64 chorych odnotowano wyjściowo neuropatię, u większości z nich (78%) nie uległa ona pogorszeniu. Ogółem, wśród tych chorych częstość występowania neuropatii stopnia 1. lub 2. wyniosła 16% (10/64), natomiast stopnia 3. 6,3% (4/10). U chorych bez wyjściowej neuropatii odsetki te wyniosły odpowiednio 30% (67/227) oraz 7,5% (17/227). Wśród chorych z cukrzycą (n = 19), ogólna częstość występowania neuropatii (37%) była porównywalna z populacją ogólną, natomiast częstość występowania neuropatii 3. stopnia w tej grupie była wyższa (11%; 2/19, w przypadku neuropatii stopnia 1-2 częstość ta wyniosła 5/19; 26,3%).

### **2.6.5.9 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

#### **2.6.5.9.1 Ból stawów**

W dwóch badaniach ([REDACTED] i [REDACTED]) odnaleziono dane dotyczące chorych z bólem stawów. Wyniki dotyczące tego działania niepożądanego oraz wyniki metaanaliz zebrano w poniższej tabeli.



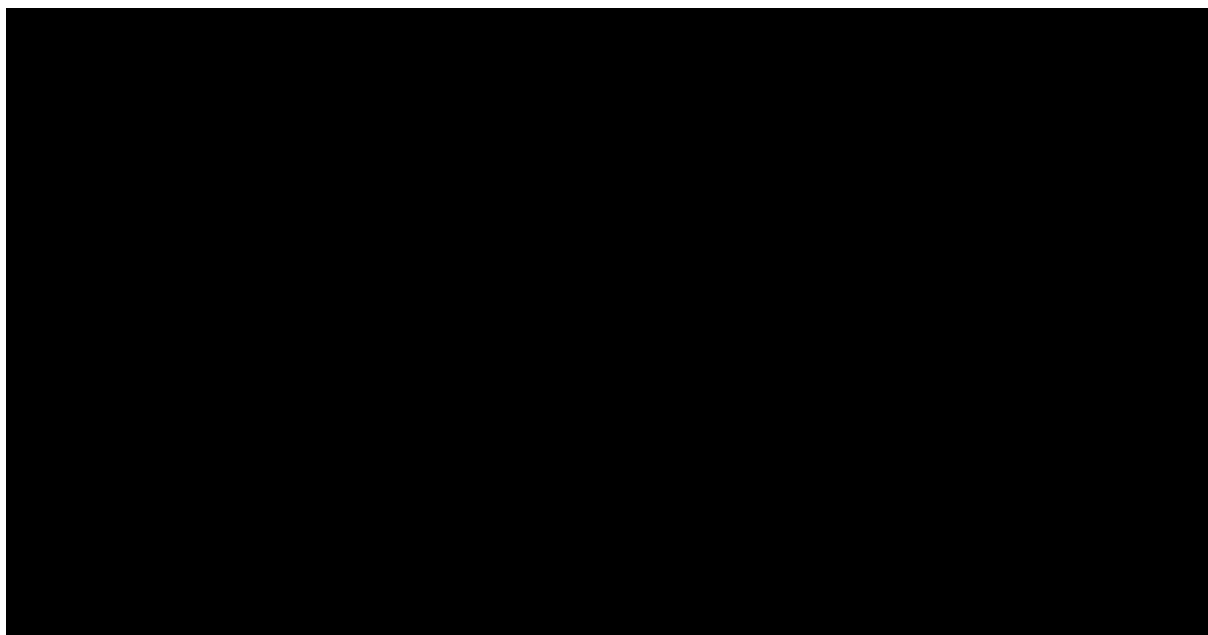


Tabela 105. Częstość występowania bólu stawów; erybulina; badania [redacted] oraz [redacted]

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[redacted]	14/81 (17,3%)	14/81 (17,3%)*	0/81 (0%)
[redacted]	25/291 (8,6%)	25/291 (8,6%)	0/291 (0%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ból stawów zgłaszało 17,3% chorych z badania [redacted] i 8,6% pacjentek z badania [redacted]. Wszystkie odnotowane działania miały nasilenie 1. lub 2. stopnia.



#### 2.6.5.9.2 Ból mięśni

Dane dotyczące częstości występowania bólu mięśni odnaleziono tylko w badaniu [redacted], wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Częstość występowania bólu mięśni; erybulina; badanie [REDACTED]

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[REDACTED]	37/291 (12,7%)	35/291 (12,0%)	2/291 (0,7%) <sup>^</sup>

<sup>^</sup> brak zdarzeń stopnia 4.

Ból mięśni raportowano u 12,7% chorych, z czego nasilenie 3. stopnia stwierdzono tylko u dwóch pacjentek (0,7%), a wszystkie pozostałe przypadki oceniono na 1. lub 2. stopień.

### 2.6.5.10 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

#### 2.6.5.10.1 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

W badaniu [REDACTED], jako jedynym, przedstawiono dane dotyczące chorych, u których stwierdzono zapalenie śluzówki nosa i gardła. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 107. Częstość występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła; erybulina; badanie [REDACTED]

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[REDACTED]	21/81 (25,9%)	21/81 (25,9%)*	0/81 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zapalenie śluzówki nosa i gardła zdiagnozowano u 25,9% pacjentek. Wszystkie odnotwane przypadki miały łagodne nasilenie – 1. lub 2. stopnia ciężkości.

#### 2.6.5.10.2 Ból gardła

Dane dotyczące częstości występowania bólu gardła zawiera tylko publikacja [REDACTED]. Wyniki zebrano poniżej w tabeli.

Tabela 108. Częstość występowania bólu gardła; erybulina; badanie [REDACTED]

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
21-dniowa kohorta	2/33 (6%)*	2/33 (6%)	0/33 (0%)
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	5/70 (7,1%)*	4/70 (6%)	1/70 (1%) <sup>^</sup>
Wszyscy chorzy	7/103 (6,8%)*	6/103 (6%)	1/103 (1%) <sup>^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> brak zdarzeń stopnia 4.

Ból gardła odnotowano u 6,8% chorych, w większości były to przypadki 1-2. stopnia nasilenia. Ból gardła 3. stopnia wystąpił tylko u jednej pacjentki (1%) z podgrupy leczonej erybuliną w cyklach 28-dniowych.

### 2.6.5.10.3 Kaszel

Autorzy dwóch badań, [REDACTED] i [REDACTED], przedstawili dane dotyczące częstości występowania kaszlu. W tabeli poniżej zamieszczono dane z tych badań oraz wyniki metaanaliz.

Tabela 109. Częstość występowania kaszlu; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED].

Badanie	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
[REDACTED]	13/81 (16,0%)	12/81 (14,8%)*	1/81 (1,2%)
21-dniowa kohorta	3/33 (9%)*	3/33 (9%)	0/33 (0%)
[REDACTED] 28-dniowa kohorta	7/70 (10%)*	7/70 (10%)	0/70 (0%)
Wszyscy chorzy	10/103 (10%)*	10/103 (10%)	0/103 (0%)

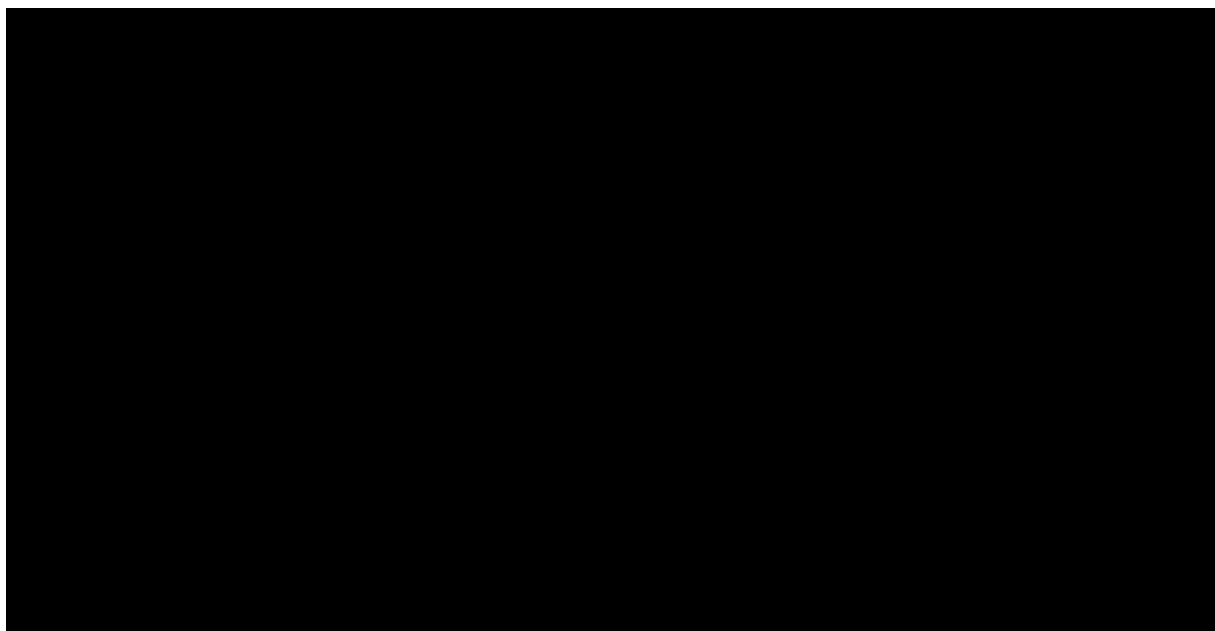
W próbie [REDACTED] 16% chorych miało kaszel, natomiast w badaniu [REDACTED] odsetek ten wynosił 10%. W badaniu [REDACTED] nasilenie 3-4. stopnia wystąpiło u jednej chorej (1,2%), w drugiej próbie wszystkie przypadki oceniono na 1. lub 2. stopień ciężkości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





**2.6.5.11 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

**2.6.5.11.1 Utrata włosów**

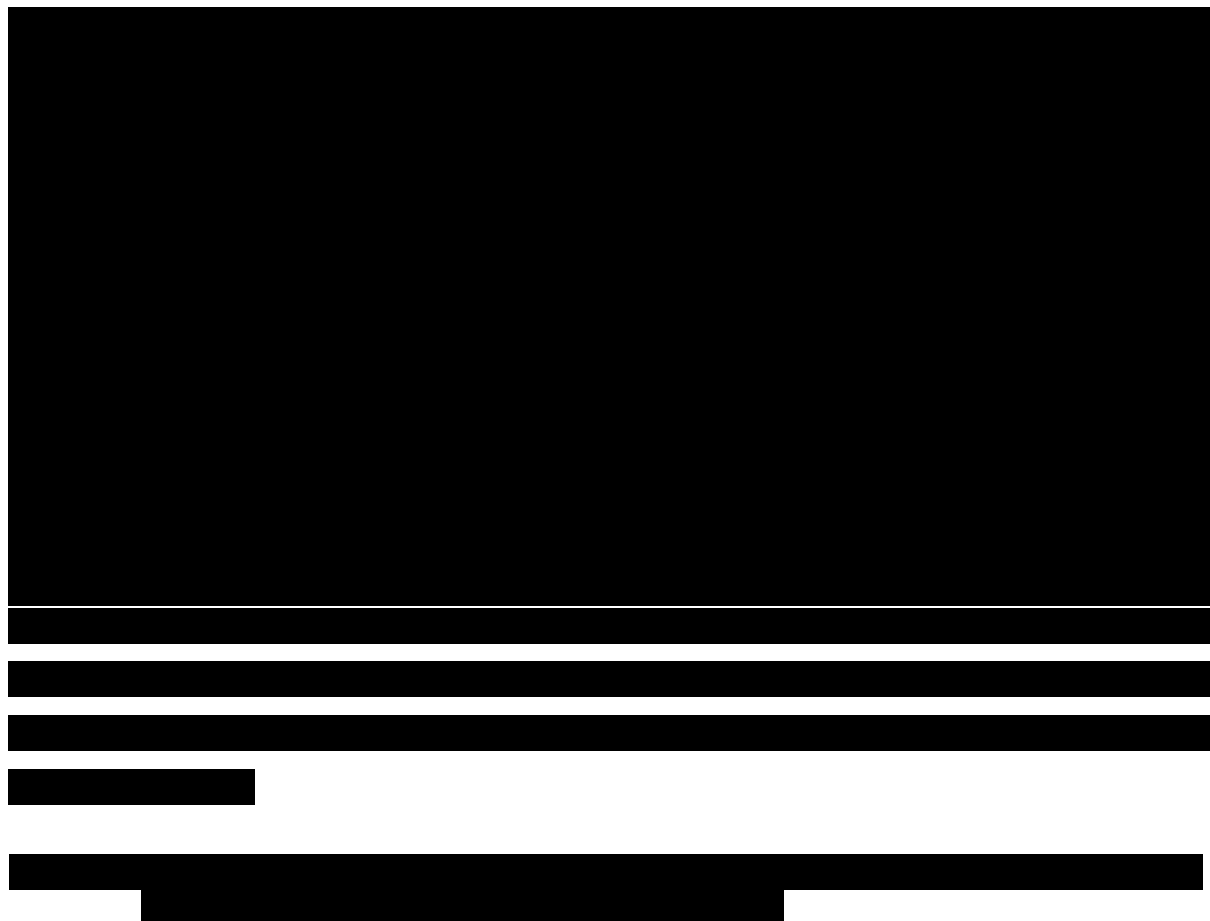
Informacje o utracie włosów podczas terapii erybuliną przedstawiono w każdym z analizowanych badań bez grupy kontrolnej i raportowano tylko zdarzenia o stopniu 1-2. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 110. Częstość występowania utraty włosów; erybulina; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted]

Badanie	Stopnia ciężkości 1-2
[redacted]	47/81 (58,0%)
[redacted]	175/291 (60,1%)
21-dniowa kohorta	14/33 (42%)
[redacted] 28-dniowa kohorta	28/70 (40%)
Wszyscy chorzy	42/103 (41%)

Utrata włosów była działaniem niepożądanym, które występowało stosunkowo często u pacjentek otrzymujących erybulinę: w badaniu [redacted] odnotowano to zdarzenie u 58,0% (47/81) chorych,

w próbie [REDACTED] u 60,1% chorych, natomiast w badaniu [REDACTED] u 41% wszystkich chorych (42% w kohorcie 21-dniowej oraz 40% w kohorcie 28-dniowej). W przypadku ostatniego z tych badań zaznaczono dodatkowo, że utrata włosów nie występowała wyjściowo u ocenianych chorych.



### 2.6.5.12 Zmiany parametrów laboratoryjnych

Informacje o działaniach niepożądanych w postaci nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych przedstawiono tylko w jednym badaniu, [REDACTED]. Odsetki chorych z poszczególnymi zmianami parametrów laboratoryjnych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Zmiany parametrów laboratoryjnych; erybulina; badanie [REDACTED].

Badanie	Parametr	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
	Wzrost aktywności AST	30/81 (37%)	24/81 (29,6%)*	6/81 (7,4%)
[REDACTED]	Spadek stężenia hemoglobiny	28/81 (34,6%)	23/81 (28,4%)*	5/81 (6,2%)
	Wzrost aktywności ALT	27/81 (33,3%)	24/81 (29,6%)*	3/81 (3,7%)

Badanie	Parametr	Wszystkie stopnie ciężkości	Stopnia ciężkości 1-2	Stopnia ciężkości 3-4
	Wzrost stężenia kinazy kreatyni- nowej we krwi	23/81 (28,4%)	22/81 (27,2%)*	1/81 (1,2%)
	Wzrost aktywności γ-glutamylotransferazy	22/81 (27,2%)	12/81 (14,8%)*	10/81 (12,3%)
	Wzrost stężenia fosfatazy alka- licznej we krwi	17/81 (21,0%)	14/81 (17,3%)*	3/81 (3,7%)
	Wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi	16/81 (19,8%)	15/81 (18,5%)*	1/81 (1,2%)
	Wzrost stężenia białka C- reaktywnego	14/81 (17,3%)	14/81 (17,3%)*	0/81 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, wśród pacjentek leczonych erybuliną najczęściej obserwowano wzrost aktywności AST (37% chorych), spadek stężenia hemoglobiny (34,6% chorych) oraz wzrost aktywności ALT (33,3%). Działania te występowały również najczęściej wśród tych o stopniu ciężkości 1-2. W przypadku działań niepożądanych w stopniu 3-4, najczęściej (12,3%) obserwowano wzrost aktywności γ-glutamylotransferazy.





W dwóch próbach [redacted] i [redacted] podano dane na temat liczby ośrodków – pierwsza próba prowadzona była w jednym ośrodku (Karolinska University Hospital), z kolei w próbach [redacted] oraz [redacted] podano, że były wieloośrodkowe.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metodyki opisywanych prób klinicznych.

Tabela 112. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności erybuliny; próby opisane w doniesieniach konferencyjnych [redacted]

Doniesienie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Badania RCT</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mediana 6 cykli ERB i 5 cykli KPC	bd.	554 vs 548 (ERB vs KPC)	bd.	wieloośrodkowe	bd.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6,2 cyklu w grupie ERB i 4,8 cyklu w grupie IXA*	bd.	52 vs 52** (ERB vs IXA)	bd.	wieloośrodkowe	Eisai Inc.
<b>Badania bez grupy kontrolnej: erybulina</b>								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd.	bd.	20	bd.	jednoośrodkowe	bd.

W większości doniesień konferencyjnych nie przedstawiono szczegółowych informacji o metodycie zastosowanej w poszczególnych badaniach.

W abstrakcie [redacted] podano, że średnia liczba cykli leczenia poszczególnymi lekami wynosiła 6,2 dla erybuliny i 4,8 dla iksabepilonu, a randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją z uwagi na wcześniej występującą neuropatię (stopień 0 lub 1) oraz liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii ( $\leq 3$  lub  $> 3$ ). Sponsorem tego wieloośrodkowego badania była firma Eisai Inc. W próbie przedstawionej w doniesieniu [redacted] mediana liczby cykli leczenia wyniosła 6 w grupie ery-

buliny oraz 5 w grupie kapecytabiny. W badaniu tym zastosowano stratyfikację ze względu na region geograficzny oraz status receptora HER2.

W badaniu opisanym w abstrakcie [REDAKTOWANO] włączono po 52 pacjentki do każdej z grup, w próbie opisanej w doniesieniu [REDAKTOWANO] uczestniczyło 20 chorych, natomiast w doniesieniu [REDAKTOWANO] liczebność ocenianej populacji w badaniach I i II fazy wynosiła 269. W przypadku badania [REDAKTOWANO] uwzględniono największą liczbę chorych – 554 vs 548 chorych odpowiednio w grupie erybuliny oraz kapecytabiny.

## 2.7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 2.7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Szczegółowe informacje na temat kryteriów selekcji osób podano jedynie w doniesieniu konferencyjnym [REDAKTOWANO].

W badaniu [REDAKTOWANO] uczestniczyły chore w wieku  $\geq 18$  lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Pacjentki musiały otrzymać co najmniej jedną chemioterapię w leczeniu zaawansowanego raka piersi, w tym terapię taksanami. Włączano chore, u których w trakcie lub po zakończeniu ostatniej terapii przeciwnowotworowej wystąpiła progresja choroby. Wymagano, aby chore charakteryzowały się dobrą sprawnością ocenioną na 0 do 2 według skali ECOG PS oraz prawidłową czynnością kości, nerek i wątroby. Dopuszczano pacjentki z neuropatią w stopniu  $< 2$ . Chorych nie włączano do badania, jeżeli stosowały wcześniej erybulinę lub iksabepilon. Wykluczano również pacjentki ze współistniejącą cukrzycą lub zaburzeniami sercowo-naczyniowymi.

W doniesieniu konferencyjnym [REDAKTOWANO] podano jedynie, że w próbie uczestniczyły chore z intensywnie przeleczonym, przerzutowym rakiem piersi, otrzymujące wcześniej chemioterapię w leczeniu przerzutowego raka piersi.

W próbie [REDAKTOWANO] zaznaczono, że do badania włączono chore otrzymujące wcześniej 1, 2 lub 3 linię leczenia, zawierającą antracykliny oraz taksany w leczeniu przerzutowego raka piersi.

Z kolei w abstrakcie [REDAKTOWANO] nie podano informacji na temat kryteriów włączania chorych do prób w nim analizowanych.

Szczegółowe kryteria doboru chorych zaprezentowane w abstraktach [REDAKTOWANO] zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 113. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań opisanych w doniesieniach konferencyjnych

Kryterium	Doniesienie konferencyjne		
<b>Jednostka chorobowa</b>	<b>Wymagana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak piersi</li> </ul> <b>Zabroniona:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>neuropatia w stopniu <math>\geq 2</math></li> <li>cukrzyca</li> <li>zaburzenia sercowo-naczyniowe</li> </ul>	<b>Wymagana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowy rak piersi</li> </ul>	<b>Wymagana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowy rak piersi</li> </ul>
<b>Wiek</b>	$\geq 18$ lat	-	-
<b>Wcześniejsza terapia (zabiegi)</b>	<b>Wymagana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 1</math> chemioterapia w leczeniu zaawansowanego raka piersi</li> </ul> <b>Zabroniona:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie ERB i IXA</li> </ul>	<b>Wymagana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia w leczeniu przerzutowego raka piersi</li> </ul>	<b>Wymagana:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia (1, 2 lub 3 linia) w leczeniu przerzutowego raka piersi, oparta na taksanach oraz antracyklinach</li> </ul>
<b>Odpowiedź na wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>progresja podczas lub po leczeniu ostatnią terapią przeciwnowotworową</li> </ul>	-	-
<b>Stopień sprawności ECOG</b>	0-2	-	-
<b>Inne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prawidłowa czynność kości, nerek i wątroby</li> </ul>	-	-
<b>Inne kryteria wykluczające</b>	-	-	-

### 2.7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu z randomizacją opisanym w doniesieniu do obu analizowanych grup (erybulina i iksabepilon) włączono po 52 chorych. Z kolei do prób klinicznych bez grupy kontrolnej, oceniających stosowanie erybuliny, włączono 20 pacjentów (doniesienie), a w doniesieniu opisano dane dla 269 pacjentek uczestniczących w 1 badaniu fazy II i 7 próbach klinicznych fazy I (analiza skuteczności i bezpieczeństwa dla 211 chorych na podstawie danych z badania II fazy). W badaniu włączono 554 w grupie erybuliny oraz 548 w grupie kapecytabiny.

W badaniu z grupą kontrolną (opisanym w doniesieniu) nie podano informacji na temat oceny różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami, podobnie w badaniu. W pozostałych abstraktach opisywano próby bez grupy kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki demograficzno-kliniczne chorych stanowiących populację badań opisanych w doniesieniach i.

Tabela 114. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badań opisanych w doniesieniach konferencyjnych

Doniesienie	Grupa	Liczba chorych (N)	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba chorych rasy biała (%)	Średni czas od diagnozy (SD) [lata]	Wcześniejsza chemioterapia, N (%)
[Redacted]	ERB	51*	56,9 (10,68)	35 (68,6%)	6,7 (5,4)	<u>taksany:</u> paklitaksel: 42 (84,0%) docetaksel: 28 (56,0%) paklitaksel i docetaksel: 12 (23,5%) <u>dokсорubicyna:</u> 37 (74,0%) <u>cyklofosamid:</u> 36 (72,0%) <u>kapecytabina:</u> 33 (66,0%) <u>gemcytabina:</u> 21 (42,0%) <u>winorelbina:</u> 15 (30,0%) <u>karboplatyna:</u> 14 (28,0%)
	IXA	50*	52,2 (9,83)	44 (88,0%)	7,9 (5,6)	<u>taksany:</u> paklitaksel: 38 (74,5%) docetaksel: 25 (49,0%) paklitaksel i docetaksel: 20 (40,0%) <u>dokсорubicyna:</u> 41 (80,4%) <u>cyklofosamid:</u> 40 (78,4%) <u>kapecytabina:</u> 29 (56,9%) <u>gemcytabina:</u> 17 (33,3%) <u>winorelbina:</u> 14 (27,5%) <u>karboplatyna:</u> 14 (27,5%)
[Redacted]	ERB	20	mediana 54 (zakres: 35-74)	bd.	bd.	mediana 3 (zakres: 1-6) cykli
[Redacted]	ERB	554	Mediana: 54 (zakres: 24-80)	bd.	bd.	1 linia: 27,2%
	KPC	548				2 linia: 57,4%
						3 linia: 14,7%

W badaniu opisanym w doniesieniach [Redacted] średnia wieku włączonych chorych wynosiła około 55 lat. Większość chorych stanowiły pacjentki rasy białej (około 80%), z tym, że w grupie erybuliny odsetek ten był mniejszy niż w grupie iksabepilonu – 68,6% vs 88,0%. Średni czas trwania choroby od momentu diagnozy wynosił około 7-8 lat. Około 70% pacjentek przyjmowało przed badaniem taksany (paklitaksel lub docetaksel). Ogólnie w próbie najwięcej chorych otrzymywało wcześniej w ramach chemioterapii: paklitaksel (79%), dokсорubicyna (77%) i cyklofosamid (75%), zaś kapecytabinę stosowało 66% pacjentek z grupy erybuliny i 56,9% z grupy iksabepilonu.

W próbie [Redacted] mediana wieku włączonych chorych wyniosła 54 lata (zakres: 24-80). Większość chorych otrzymywała leczenie 2 linii (57,4%), dla 27,2% chorych było to leczenie 1 linii, natomiast 14,7% chorych poddano leczeniu 3 linii.

W próbie opisanej w doniesieniu [REDACTED] podano jedynie, że mediana wieku pacjentów wynosiła 54 lata.

### 2.7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Szczegółowe informacje na temat zastosowanej interwencji zawarto w abstraktach [REDACTED]. Natomiast w doniesieniu konferencyjnym [REDACTED] podano jedynie, że chorzy otrzymywali erybulinę (nie sprecyzowano jak lek był dawkowany).

W badaniu [REDACTED] podawano erybulinę w dawce od 0,1 do 4 mg/m<sup>2</sup>. Lek podawano w różnych schematach: począwszy od częstotliwości 1 raz na 3 tygodnie w 21-dniowych cyklach leczenia do tygodniowo przez 3 tygodnie w 28-dniowym cyklu terapii. Lek administrowano w dawce bolusowej lub w czasie 1-godzinnej infuzji.

W próbie z randomizacją (doniesienie [REDACTED]) w jednej grupie interwencją stanowił mezylan erybuliny, podawany dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> przez 2-5 minut, w dniach 1. i 8. w ramach 21-dniowych cykli. Z kolei w grupie kontrolnej interwencją stanowił iksabepilon w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> podawany dożylnie w czasie 3 godzin, każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu.

W badaniu [REDACTED] erybulinę podawano w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w pierwszym oraz ósmym dniu 21-dniowego cyklu, natomiast kapecytabinę podawano doustnie dwa razy dziennie, w dawce 2,5 g/m<sup>2</sup>/dzień w dniach 1-14 każdego 21-dniowego cyklu.

Szczegóły na temat interwencji podawanej we włączonych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 115. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach [REDACTED]

Badanie	Grupa	Schemat leczenia	Dodatkowe leczenie
[REDACTED]	ERB (N = 51 <sup>^</sup> )	<b>mezylan erybuliny</b> dożylnie, w dawce 1,4 mg/m <sup>2</sup> , przez 2-5 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia	nie sprecyzowano
[REDACTED]	IXA (N = 50 <sup>^</sup> )	<b>iksabepilon</b> dożylnie, w dawce 40 mg/m <sup>2</sup> , przez 2-5 minut, w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia	
[REDACTED]	ERB (N = 269*)	<b>erybulina</b> , w dawce 0,1-4 mg/m <sup>2</sup> , dawka bolusowa lub 1-godzinna infuzja, różne schematy dawkowania: od 1 raz na 3 tygodnie w 21-dniowym cyklu, do 1 raz tygodniowo przez 3 tygodnie w 28-dniowym cyklu	nie sprecyzowano
[REDACTED]	ERB (N = 554*)	<b>erybulina</b> w dawce 1,4 mg/m <sup>2</sup> podawana w dniu 1. oraz 8. każdego 21-dniowego cyklu	nie sprecyzowano

Badanie	Grupa	Schemat leczenia	Dodatkowe leczenie
	KCP (N = 548*)	kapecytabina w dawce 2,5 g/m <sup>2</sup> /dzień podawana doustnie dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 21-dniowego cyklu	
	ERB (N = 20)	erybulina^^, stosowana zgodnie ze zatwierdzonym wskazaniem i dawkowaniem	nie sprecyzowano

W badaniu [REDACTED] leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby (PD) lub do momentu, w którym, według opinii badacza, przerwanie leczenia było korzystne dla chorego. Zaznaczono także, że iksabepilon mógł być podawany w dawce 32 mg/m<sup>2</sup> jeżeli aktywność AST i ALT była równa lub większa niż 2,5 × GGN albo stężenie bilirubiny było większe niż 1 × GGN – na plakacie podano, że leczenie taką dawką rozpoczęło 2 chorych.

#### 2.7.4 Skuteczność kliniczna – badania włączone na podstawie przeszukiwania konferencji

Informacje na temat skuteczności stosowania erybuliny u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych [REDACTED].

W badaniu opisanym w abstrakcie [REDACTED] przedstawiono dane z rejestru dotyczące oceny efektywności erybuliny w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w Karolinska University Hospital. Z kolei w próbie przedstawionej w doniesieniach [REDACTED] i [REDACTED] oceniano częstość występowania neuropatii obwodowej podczas stosowania erybuliny lub iksabepilonu przez chorych z zaawansowanym rakiem piersi, co było głównym punktem końcowym tego badania, zaś punkty oceny skuteczności miały charakter dodatkowy. Podobnie w próbie [REDACTED] skupiono się na ocenie farmakokinetyki i bezpieczeństwa, a ocena skuteczności była potraktowana marginalnie – przedstawiono tylko informacje o braku widocznych trendów między ekspozycją na erybulinę a wynikami dotyczącymi odpowiedzi na leczenie.

W doniesieniu [REDACTED] podano, że ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Analiza była wykonywana na podstawie danych zebranych przez badaczy w oparciu o kryteria RECIST (wersja 1.0). Obejmowała ona ocenę występowania odpowiedzi obiektywnej (ORR, z ang. *objective response rate*), odpowiedzi klinicznie istotnej (CBR, z ang. *clinical benefit rate*) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*) z wykorzystaniem metody Clopper-Pearsona, a także ocenę czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), oszacowywanego z użyciem analizy Kaplana-Meiera. Ocenę guza przeprowadzono na początku próby, na końcu 2., 4. i 6.

cyklu leczenia, a następnie na końcu każdego kolejnego trzeciego cyklu terapii, aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub wycofania chorego z badania.

W doniesieniu konferencyjnym [REDACTED] podano jedynie, że analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie standardowo wykonywanych ocen radiologicznych.

#### 2.7.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Informacje na temat przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) odnaleziono jedynie w doniesieniach konferencyjnych [REDACTED]. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie erybuliny wyniosła 104 dni (95% CI: 80,0; 129,0), a w grupie iksabepilonu 95 dni (95% CI: 73,0; 186,0). Nie przedstawiono oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

#### 2.7.4.2 Przeżycie całkowite

W doniesieniu [REDACTED] podano, że w momencie przeprowadzania analizy 14 z 20 (70%) pacjentek pozostawało przy życiu, a 12 z nich otrzymywało nadal erybulinę.

#### 2.7.4.3 Najlepsza odpowiedź na leczenie

Dane na temat częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie (CR, PR, StD i PD) [REDACTED] ocenę radiologiczną wykonano u 15 z 20 pacjentek (75%) i w takiej populacji oceniano wystąpienie poszczególnych rodzajów odpowiedzi. Szczegółowe informacje na ten temat zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 116. Liczba i odsetek chorych uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie;

Doniesienie	Okres leczenia	ERB		IXA		RB (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%	
<b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	0	0%	0	0%	NS
[REDACTED]	[REDACTED]	1/15**	6,7%*	-	-	-
<b>Odpowiedź częściowa (PR)</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	8/52	15,4%	3/52	5,8%	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	6/15**	40%*	-	-	-

Doniesienie	Okres leczenia	ERB		IXA		RB (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%	
<b>Choroba stabilna (StD)</b>						
		27/52	51,9%	26/52	50,0%	
		1/15**	6,7%*	-	-	-
<b>Progresja choroby (PD)</b>						
		10/52	19,2%	11/52	21,2%	
		7/15	46,7%*	-	-	-
<b>Nie oceniono</b>						
		7/52	13,5%	12/52	23,1%	-

W badaniu z randomizacją (doniesienie ) u żadnej chorej nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących erybuliną była prawie trzykrotnie większa niż u chorych leczonych iksabepilone (15,4% vs 5,8%),

Natomiast odsetek pacjentek z chorobą stabilną lub z progresją był podobny między grupami z erybuliną i iksabepilone, częstość StD i PD wynosiły odpowiednio 51,9% vs 50,0% i 19,2% vs 21,2%.

Z kolei w próbie opisanej w doniesieniu całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 6,7% chorych, częściowa odpowiedź u 40% pacjentek, chorobę stabilną stwierdzono u 6,7% pacjentek, a progresję choroby raportowano u prawie połowy chorych włączonych do badania (46,7%).

#### 2.7.4.4 Odpowiedź obiektywna (ORR)

Powyższy punkt końcowy przedstawiono w doniesieniu (dane zaprezentowano również na plakacie do tego badania – ). W badaniu odpowiedź obiektywną zdefiniowano jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą i częściową (CR + PR). Dane pozwalające na ocenę



łącznego odsetka chorych z CR lub PR odnaleziono także w abstrakcie [REDACTED]. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 117. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną; [REDACTED]

Doniesienie	Okres leczenia	ERB			IXA			RB (95% CI)*
		n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI	
[REDACTED]	ERB: 19,8 tyg. IXA: 15,0 tyg.	8/52	15,4%	6,9; 28,1	3/52	5,8%	1,2; 15,9	[REDACTED]
[REDACTED]	15,6^ tyg.	7/15	46,6%*	bd.	-	-	-	[REDACTED]

[REDACTED] odpowiedzi obiektywnej [REDACTED] w grupie erybuliny w porównaniu do iksabepilonu, odpowiednio 15,4% vs 5,8%. [REDACTED]

W doniesieniu [REDACTED] odsetek chorych przyjmujących erybulinę, u których stwierdzono ORR był znacznie większy i wynosił 46,6%.

#### 2.7.4.5 Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)

Wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznie istotnej, definiowanej jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią częściową lub chorobą stabilną trwającą 6 miesięcy lub więcej, odnaleziono tylko w próbie opisanej w doniesieniach [REDACTED] i [REDACTED]. Rezultaty przedstawia poniższa tabela.

Tabela 118. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź klinicznie istotną; [REDACTED]

Doniesienie	Okres leczenia	ERB			IXA			RB (95% CI)*
		n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI	
[REDACTED]	ERB: 19,8 tyg. IXA: 15,0 tyg.	14/52	26,9%	15,6; 41,0	10/52	19,2%	9,6; 32,5	[REDACTED]

W grupie chorych leczonych erybuliną odpowiedź klinicznie istotną stwierdzono u 26,9% pacjentek, natomiast w grupie chorych przyjmujących iksabepilon u 19,2%. [REDACTED]

### 2.7.4.6 Wskaźnik kontroli choroby (DCR)

Ocenę powyższego wskaźnika, który opisano jako sumę odsetka chorych z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną, przedstawiono w badaniu przedstawionym w doniesieniach [REDACTED] i Vandat 2011b. Uzyskane dane zamieszczono poniżej.

Tabela 119. Liczba i odsetek chorych uzyskujących wskaźnik kontroli choroby; [REDACTED]

Doniesienie	Okres leczenia	n/N	ERB			IXA			RB (95% CI)*
			%	95% CI	n/N	%	95% CI		
[REDACTED]	ERB: 19,8 tyg. IXA: 15,0 tyg.	35/52	67,3%	52,9; 79,7	29/52	55,8%	41,3; 69,5	[REDACTED]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS - nieistotne statystycznie.

Wskaźnik braku progresji stwierdzono u większego odsetka chorych leczonych erybuliną w porównaniu do pacjentek stosujących iksabepilon (odpowiednio 67,3% vs 55,8%), [REDACTED]

### 2.7.4.7 Czas ekspozycji na lek

Tylko w doniesieniu konferencyjnym [REDACTED] przedstawiono dane dotyczące czasu ekspozycji włączonych chorych na badane leki. Wszystkie oceniane parametry zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 120. Poszczególne parametry odzwierciedlające zakres ekspozycji na badany lek; [REDACTED]

Doniesienie	Parametr	ERB (n = 51*)	IXA (n = 50*)
	<b>Liczba otrzymanych cykli leczenia</b>		
	Średnia (SD)	6,2 (5,6)	4,8 (3,7)
	Mediana (zakres)	5,0 (1,0-30,0)	3,5 (1,0-15,0)
	<b>Liczba tygodni leczenia</b>		
[REDACTED]	Średnia (SD)	19,8 (18,0)	15,0 (11,6)
[REDACTED]	Mediana (zakres)	15,0 (3,0-92,0)	10,5 (3,0-49,0)
	<b>Względna intensywność dawki (RDI, z ang. <i>relative dose intensity</i>) (%)</b>		
	Średnia (SD)	85,0 (16,3)	91,2 (11,0)
	Mediana (zakres)	92,3 (41,6-103,6)	91,2 (49,5-102,5)

\* populacja analizy bezpieczeństwa.

Średnia liczba otrzymanych cykli leczenia była większa dla erybuliny w porównaniu do iksabepilonu (odpowiednio 6,2 vs 4,8), podobnie jak i średnia liczba tygodni stosowanego leczenia (19,8 vs 15,0). Z kolei względna intensywność dawki była o około 6 punktów procentowych większa dla iksabepilonu niż dla erybuliny i wynosiła odpowiednio 91,2% vs 85,0%.

przedstawiono ponadto dane na temat liczby i odsetka chorych, u których konieczna była modyfikacja dawkowania: pominięcie dawki, jej redukcja, opóźnienie kolejnej dawki oraz okresowe przerwanie terapii. Informacje te podano w poniższej tabeli.

Tabela 121. Liczba i odsetek chorych, u których konieczna była modyfikacja dawkowania stosowanego leczenia; erybulina vs iksabepilon; doniesienie

Doniesienie	Modyfikacja dawkowania	ERB		IXA		RR (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%	
	pominięcie	9/51	17,6%	3/50	6,0%	
	redukcja	11/51	21,6%	16/50	32,0%	
	opóźnienie	29/51	56,9%	17/50	34,0%	
	tymczasowe przerwanie	6/51	11,8%	1/50	2,0%	

### 2.7.5 Bezpieczeństwo – badania włączone na podstawie przeszukiwania konferencji

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi odnaleziono w czterech badaniach, a wyniki zaprezentowano w następujących doniesieniach konferencyjnych:

Tylko w badaniu z randomizacją ( ) przedstawiono definicję populacji, w której wykonano analizę bezpieczeństwa – byli to chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia i wykonano u nich co najmniej 1 ocenę bezpieczeństwa po zastosowaniu leku – erybuliny, bądź icksabepilonu w grupie kontrolnej.

### 2.7.5.1 Zgony

Informacje na temat zgonów odnotowanych w czasie prowadzonej w badaniach terapii odnaleziono na plakacie konferencyjnym oraz w doniesieniu .

Tabela 122. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zgony;

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
	51	2	3,9%	50	2	4,0%	

W obu grupach raportowano po 2 przypadki zgonów

Natomiast w doniesieniu podano, że w czasie leczenia erybuliną nie wystąpił żaden przypadek zgonu w wyniku działań niepożądanych.

### 2.7.5.2 Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia

Częstości działań niepożądanych występujących w trakcie stosowanego leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) z badania opisanego w abstrakcie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 123. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia;

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
	51	51	100%	50	50	100%	

U wszystkich chorych w obu analizowanych grupach wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane odnotowane podczas stosowanej terapii.

### 2.7.5.3 Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią

Powyższy punkt końcowy opisywano w doniesieniu [REDACTED]. Dane uzyskane w badaniu zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 124. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia, związane ze stosowaną terapią; [REDACTED]

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	51	50	98,0%	50	48	96,0%	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

### 2.7.5.4 Działania niepożądane ≥ 3. stopnia ciężkości występujące w trakcie leczenia

Ocenę powyższego działania niepożądanego zaprezentowano w doniesieniu [REDACTED]. Dane na ten temat, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których je odnotowano, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 125. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia ≥ 3. stopnia ciężkości; [REDACTED]

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	51	39	76,5%	50	38	76,0%	[REDACTED]
[REDACTED]							

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia w 3. stopniu ciężkości zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu analizowanych interwencjach (około 76%). [REDACTED]

2.7.5.4.1 Działania niepożądane  $\geq 3$ . stopnia ciężkości występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy raportowali działania niepożądane  $\geq 3$ . stopnia ciężkości występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią z doniesienia [REDACTED] zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 126. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane  $\geq 3$ . stopnia ciężkości w trakcie stosowanego leczenia, związane ze stosowaną terapią; [REDACTED]

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	51	31	60,8%	50	32	64,0%	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

2.7.5.5 Poważne działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. serious TEAEs)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia z doniesieniami [REDACTED] i [REDACTED].

Tabela 127. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia; [REDACTED]

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	51	19	37,3%	50	17	34,0%	[REDACTED]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

U chorych leczonych erybuliną poważne TEAEs stwierdzono u 37,3% pacjentek, zaś w grupie chorych przyjmujących iksabepilon odnotowano je u 34,0% chorych. [REDACTED]

2.7.5.5.1 Poważne działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, związane ze stosowaną terapią (ang. *treatment-related TEAEs*)

Autorzy badania z randomizacją, opisanego w doniesieniu [REDACTED], podali także dane dotyczące poważnych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia, związanych ze stosowaną terapią. W tabeli poniżej zebrano otrzymane rezultaty.

Tabela 128. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane ze stosowaną terapią; [REDACTED]

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	51	11	21,6%	50	7	14,0%	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

2.7.5.5.2 Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, prowadzące do przerwania terapii

Dane na temat liczby i odsetka chorych, u których w trakcie leczenia odnotowano działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii podano jedynie w doniesieniu [REDACTED]. Odnalezione informacje zamieszczono w poniższej tabeli. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 129. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia prowadzące do przerwania terapii; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED]

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	51	6	11,8%	50	16	32,0%	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

### 2.7.5.6 Neuropatia obwodowa

Informacje na temat częstości występowania neuropatii obwodowej zaprezentowano w dwóch analizowanych badaniach: doniesienia [REDACTED]. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 130. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa; [REDACTED]

Doniesienie	Stopień ciężkości	ERB			IXA			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
[REDACTED]	Ogółem**	51	16	31,3%	50	22	44,0%	[REDACTED]
[REDACTED]	1. lub 2. stopień	51	11	21,5%	50	12	24,0%	[REDACTED]
[REDACTED]	≥ 3. stopień	51	5	9,8%	50	10	20,0%	[REDACTED]
[REDACTED]	≥ 3. stopień	bd.	bd.	0,1-1,34%	nd.	nd.	nd.	[REDACTED]

Częstość występowania neuropatii obwodowej we wszystkich stopniach ciężkości (ogółem, 1. lub 2. albo ≥ 3.) była w badaniu z randomizacją (doniesienie [REDACTED]) większa w przypadku stosowania iksabepilonu w porównaniu do leczenia erybuliną: odpowiednio 44,0% vs 31,3% (ogółem), 24,0% vs 21,5% (1-2. stopnia) i 20,0% vs 9,8% (≥ 3. stopnia). [REDACTED]

W drugiej próbie klinicznej (doniesienie [REDACTED]) podano jedynie, że prawdopodobieństwo wystąpienia neuropatii ≥ 3. stopnia było związane ze skumulowaną ekspozycją na erybulinę, ale było niskie (mieściło się w zakresie 0,1-1,34%) w przypadku ekspozycji podobnej do tej, występującej podczas leczenia klinicznego. Częstość neuropatii obwodowej w 4. stopniu ciężkości wzrastała wraz z ekspozycją na erybulinę i aktywnością AST w osoczu.

#### 2.7.5.6.1 Neuropatia oceniana na podstawie rozszerzonych definicji MedDRA

Kolejną oceną częstości występowania neuropatii w próbie z randomizacją (doniesienie [REDACTED]) była analiza tego działania niepożądanego przeprowadzona na podstawie poszerzonych kryteriów MedDRA, które obejmowały standardowe definicje oraz: neuropatię, przeczulicę, bolesną reakcję na normalne bodźce, brak czucia wibracji i allodynię. Dane z próby zestawiono poniżej.



Tabela 131. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neuropatia (wg poszerzonych definicji MedDRA);

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
	51	19	37,3%	50	26	52,0%	

### 2.7.5.6.2 Neuropatia prowadząca do przerwania terapii oceniana na podstawie rozszerzonych definicji MedDRA

Poszerzoną definicję neuropatii zastosowano także w przypadku oceny odsetka chorych z neuropatią prowadzącą do przerwania leczenia – dane na temat tej analizy, uwzględniającej standardowe definicje wg MedDRA oraz neuropatię, przeczulicę, bolesną reakcję na normalne bodźce, brak czucia wibracji i allodynię, zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 132. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neuropatia prowadząca do przerwania terapii (wg poszerzonych definicji MedDRA);

Doniesienie	ERB			IXA			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
	51	2	3,9%	50	9	18,0%	

### 2.7.5.6.3 Neuropatia występująca w trakcie leczenia

W badaniu z randomizacją (doniesienie i ) podano częstość neuropatii występującej w trakcie leczenia (TEN, z ang. *treatment-emergent neuropathy*). Neuropatię uznawano za występującą w trakcie terapii, jeśli odnotowano ją w trakcie lub po 1. dniu 1. cyklu leczenia i/lub

zaobserwowano wzrost jej intensywności podczas trwania badania lub stwierdzono ją podczas 30 dni od daty przyjęcia ostatniej dawki leku. Odnalezione dane zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 133. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano neuropatię obwodową występującą w trakcie leczenia;

Doniesienie	Stopień ciężkości	ERB			IXA			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
	Ogółem**	51	17	33,3%	50	24	48,0%	
	1. lub 2. stopień	51	12	23,5%	50	13	26,0%	
	≥ 3. stopień	51	5	9,8%	50	11	22,0%	

We wszystkich analizowanych stopniach ciężkości odsetek chorych z neuropatią występującą w trakcie leczenia był większy w grupie pacjentek stosujących iksabepilon w porównaniu do chorych leczonych erybuliną – odpowiednio 48,0% vs 33,3% dla wszystkich stopni ciężkości, 26,0% vs 23,5% dla 1. lub 2. stopnia i 22,0% vs 9,8% dla ≥ 3. stopnia.

Ponadto podano, że mediana czasu do wystąpienia TEN była dłuższa w grupie erybuliny w porównaniu do iksabepilonu, odpowiednio 35,9 (95% CI: 16,6; nie osiągnięto górnego przedziału ufności) vs 11,6 (95% CI: 6,1; 46,6) tygodnia. Również czas do wystąpienia ciężkiej neuropatii był dłuższy w grupie erybuliny w porównaniu do iksabepilonu, odpowiednio 9,9 vs 4,8 tygodnia. Po 4. cyklu terapii jedynie u 24,2% chorych w grupie erybuliny odnotowano neuropatię obwodową występującą w trakcie leczenia w porównaniu do 44,0% pacjentek z tym AEs z grupy iksabepilonu.

### 2.7.5.7 Ocena progu czucia wibracji

W badaniu z randomizacją (doniesienie ) przedstawiono również wyniki oceny testu progu czucia wibracji (VPT, z ang. *vibration perception threshold*). Podano, że najgorszy wynik oceny VPT, podczas okresu obserwacji był istotnie niższy u chorych otrzymujących iksabepilon (dla n = 45) w porównaniu do pacjentek z grupy erybuliny (dla n = 48), 0,67 vs 1,95 jednostek wibracji (vu, z ang. *vibration units*), p < 0,05. Z kolei zmiana punktacji VPT dla wskaźnika palców oraz palucha w cyklu od 2. do 6. oraz na końcu okresu obserwacji nie różniła się znamienne między analizowanymi grupami.

### 2.7.5.8 Neurotoksyczność

W badaniu z randomizacją (doniesienie [REDACTED]) podano, że nie odnotowano istotnych różnic między punktacją początkową a najgorszą oceną w trakcie całego okresu leczenia, zarówno w podpunkcie dotyczącym oceny sensorycznej, jak i motorycznej. Również analiza łączna nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Analiza wykonywana była na podstawie kwestionariusza neurotoksyczności wypełnianego przez chore.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym do próby [REDACTED] autorzy podali, że neurotoksyczność odnotowano u 20% pacjentek, u żadnej chorej leczonej erybuliną nie stwierdzono tego działania niepożądanego w 3. stopniu ciężkości.

### 2.7.5.9 Reakcje nadwrażliwości

W badaniu opisanym w doniesieniu [REDACTED] podano, że u chorych stosujących erybulinę nie zaobserwowano żadnego przypadku reakcji nadwrażliwości.

### 2.7.5.10 Zmęczenie

Dane z próby zaprezentowanej w doniesieniu konferencyjnym [REDACTED] wskazują, że podczas leczenia erybuliną zmęczenie obserwowano u 45% chorych, z czego u 20% chorych to działanie niepożądane było ocenione na 3. stopień ciężkości.

W doniesieniu do badania [REDACTED] podano jedynie, że zmęczenie obserwowane podczas terapii erybuliną nie było zależne od ekspozycji na ten lek.

### 2.7.5.11 Zakażenia

W badaniu, którego wyniki zaprezentowano w doniesieniu [REDACTED], zaobserwowano, że podczas leczenia erybuliną zakażenia występowały u 35% chorych, zaś zakażenia 3. stopnia raportowano u 20% pacjentek. Podkreślono, że odnotowano także 3 przypadki wznowy zakażenia *Herpes zoster*.

### 2.7.5.12 Poszczególne działania niepożądane w doniesieniu [REDACTED]

W doniesieniu [REDACTED] najczęstszym (> 20% dla działań niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości) i działaniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia erybuliną oraz kapecytabiną były neutropenia (odpowiednio 54,2% vs 15,9%), zespół ręka-stopa (0,2% vs 45,1%), łysienie (34,6% vs 4,0%), leukopenia (31,4% vs 10,4%), biegunka (14,3% vs 28,8%) oraz nudności (22,2% vs 24,4%).

## 2.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Halaven®

W ChPL Halaven (*ChPL Halaven 2012*) podano charakterystykę profilu bezpieczeństwa stosowania erybuliny na podstawie częstości działań niepożądanych obserwowanych u 827 pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymali zalecaną dawkę w badaniu klinicznym II i III fazy.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w kolejności od najczęściej występujących. W przypadku reakcji 3. lub 4. stopnia, które występowały z częstością  $\geq 1\%$ , podane są rzeczywista częstość całkowita oraz częstość reakcji 3. lub 4. stopnia.

Tabela 134. Podsumowanie częstości działań niepożądanych na podstawie charakterystyki produktu (*ChPL Halaven 2012*).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	Zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, nieżyt nosa	Zapalenie płuc, sepsa z neutropenią, opryszczka jamy ustnej, półpasiec	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (54,5%) (G3/4: 48,3%), leukopenia (22,1%) (G3/4: 14%), niedokrwistość (20,3%) (G3/4: 1,4%)	Neutropenia gorączkowa (4,7%) (G3/4: 4,6%) <sup>a</sup> , trombocytopenia, limfocytopenia	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia	-	-
Zaburzenia psychiczne	-	Bezsensowność, depresja	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa <sup>b</sup> (32,0%) (G3/4: 6,9%), ból głowy	Zaburzenia smaku, zawroty głowy, hiperstezja, letarg, neurotoksyczność	-	-
Zaburzenia oka	-	Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Zawroty głowy	Szumy uszne	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane – wszystkie stopnie			
	Bardzo często (częstość %)	Często (częstość %)	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	-	Częstoskurcz	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Uderzenia gorąca	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Duszność, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, krwawienie z nosa, nieżyt nosa	Śródmiąższowa choroba płuc	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (35,1%) (G3/4: 1,1%), zaparcia, biegunka, wymioty	Ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość ust, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, owrzodzenia jamy ustnej, wzdęcie brzucha	-	Zapalenie trzustki <sup>d</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększona aktywność AIAT (3,0%) (G3/4: 1,1%) <sup>c</sup> , zwiększona aktywność AspAT	Hiperbilirubinemia	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Utrata włosów	Wysypka, świąd, choroby paznokci, nocne poty, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, suchość skóry, rumień, nadmierne pocenie się	Obrzęk naczynioruchowy	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów i mięśni	Ból kończyn, skurcz mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy i mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, osłabienie mięśniowe, ból kości, ból pleców	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Bolesne oddawanie moczu, krwimocz, białkomocz, niewydolność nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/Astenia (52,8%) (G3/4: 8.4%), gorączka	Zapalenie błon śluzowych (9,8%) (G3/4: 1.3%) <sup>c</sup> , obrzęk obwodowy, ból, dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej	-	-
Badania diagnostyczne	-	Spadek masy ciała	-	-

<sup>a</sup> w tym 1 przypadek reakcji 5. stopnia;

<sup>b</sup> obejmuje klasyfikację z zastosowaniem zalecanych terminów neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii ruchowej, polineuropatii, parestezji, obwodowej neuropatii czuciowej, obwodowej neuropatii ruchowo-czuciowej oraz polineuropatii demielinizacyjnej;

<sup>c</sup> brak reakcji 4. stopnia;

<sup>d</sup> ze zgłoszeń spontanicznych.

## 2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa erybuliny na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania Halavenu w leczeniu chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (BC, z ang. *breast cancer*), u których wcześniejsze zastosowanie co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby zakończyło się jej progresją, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Halaven – na stronie podano jedynie informację, że preparat Halaven znajduje się w wykazie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską.

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA 2010) w przypadku wystąpienia neutropenii należy monitorować liczbę peryferyjnych krwinek oraz odpowiednio dopasować dawkę prowadzonej terapii. Z kolei w momencie stwierdzenia neuropatii obwodowej poza dostosowaniem dawki, należy również rozważyć możliwość opóźnienia dawki. Zaznaczono, że w związku z możliwością wydłużenia odstępu QT i nieprawidłowościami dotyczącymi elektrolitów, nie powinno się stosować produktu Halaven u chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, a w przypadku chorych z zastoinową niewydolnością serca lub bradyarytmią konieczne jest monitorowanie długości odstępu QT. FDA wskazuje również, że podanie leku w czasie ciąży może doprowadzić do uszkodzenia płodu. W dokumencie przedstawiającym leki zatwierdzone przez FDA w 2011 r. podano, że działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia preparatem Halaven były: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, wypadanie włosów, zmęczenie, nudności, astenia, neuropatia obwodowa i zaparcia (FDA 2011).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Halaven (obserwowanymi u więcej niż 1 pacjenta na 10) są: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa (uszkodzenie w kończynach powodujące drętwienie, mrowienie i odczucie kłucia), bóle głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, bóle mięśni i stawów,

zmęczenie i gorączka. Ponadto podkreślono, że produktu Halaven nie należy stosować u chorych, u których może występować nadwrażliwość na erybulinę lub którykolwiek składnik leku oraz u kobiet karmiących piersią. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 378 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii erybuliną. Do najczęstszych należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego (43,1% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (29,1%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17,7%) (*EMA 2013, EudraVigilance 2013*).

[REDACTED]

## 2.10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących erybuliny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę [REDACTED]. Poszukiwano badań trwających lub zakończonych, w przypadku których nie podano informacji o publikacji opisującej wyniki końcowe. Wśród znalezionych badań, włączono tylko te, które były badaniami RCT. Populację tych prób klinicznych musiały stanowić pacjentki z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których wystąpiła progresja choroby pomimo przyjęcia  $\geq 2$  schematów chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów. Interwencją włączonych badań musiała stanowić erybulina podawana w monoterapii. Nie zastosowano natomiast ograniczeń dotyczących komparatora.

Wyszukiwanie przeprowadzono [REDACTED]. Charakterystykę włączonych badań w toku zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 135. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania erybuliny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2.11 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono [ ] przeglądów systematycznych przedstawiających opis skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erybuliny u chorych na zaawansowanego raka piersi: [ ]

[ ]. Wnioski z tych publikacji są zgodne z przedstawionymi w niniejszym raporcie, autorzy przeglądów nie zidentyfikowali dodatkowych badań co potwierdziło poprawność strategii wyszukiwania.

### Erybulina vs leczenie z wyboru lekarza (TPC) – badanie RCT ([ ])

Ocenę efektywności klinicznej erybuliny u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi opornym na wcześniejsze linie leczenia z udziałem leków z grupy antracyklin i taksanów, przeprowadzono w oparciu [ ]

W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii erybuliną z leczeniem z wyboru lekarza (TPC, z ang. *treatment of physician's choice*) podawanym zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną. Badanie miało na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) erybuliny nad TPC. Włączona próba miała charakter otwarty (*open label*), nie wprowadzono podwójnego zaślepienia pacjentek i lekarzy. [ ]

Głównym punktem końcowym [ ] była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) w monoterapii erybuliną w porównaniu do monoterapii stosowanej w grupie kontrolnej, którą wybierał lekarz prowadzący (TPC, z ang. *treatment physician's choice*) u pacjentek z zaawansowanym miejscowo lub dającym przerzuty rakiem piersi, u których wystąpiła progresja choroby pomimo otrzymania od 2 do 5 linii chemioterapii (w tym antracyklinami i taksanami). W opisywanej próbie przeprowadzono dwie analizy przeżycia – wstępną (*interim*) po wystąpieniu 422 zgonów (z datą odcięcia danych 12 maja 2009) oraz dodatkową dla 586 zdarzeń (z odcięciem danych 3 marca 2010).

Dane włączone do oceny dodatkowych punktów końcowych były analizowane na dwa sposoby – przez niezależnego badacza, niewiedzącego jakie leczenie jest przedmiotem oceny (*independent review*) oraz przez lekarza prowadzącego badanie bezpośrednio w ośrodku (*investigator assessment*).

**Skuteczność kliniczna**

**Przeżycie całkowite (OS).** W badaniu wykazano istotną statystycznie większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do TPC w wydłużeniu przeżycia całkowitego. W analizie wstępnej (dla 422 zgonów) mediany OS w ocenianych grupach wynosiły odpowiednio 13,1 (95% CI: 11,8; 14,3) vs 10,6 (95% CI: 9,3; 12,5) miesiąca. Monoterapia erybuliną znamienne zmniejszała ryzyko wystąpienia zgonu, HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041. Uaktualniona analiza, przeprowadzona po wystąpieniu 589 zgonów, potwierdziła powyższe wnioskowanie, odpowiednio mediany OS wyniosły 13,2 (95% CI: 12,1; 14,4) i 10,5 (95% CI: 9,2; 12,0) miesiąca, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,96), p = 0,014.

Znamienne większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do monoterapii stanowiących standard leczenia zaawansowanego raka piersi w redukcji ryzyka zgonu wykazano również w większości podgrup pacjentek z określonymi charakterystykami wyjściowymi. Erybulina istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko zgonu (o około 20-30%) u chorych, które otrzymały wcześniej nie więcej niż 3 schematy chemioterapii w leczeniu wznowy lub przerzutów, u chorych z przerzutami trzewnymi, oraz których guzy nie wykazywały ekspresji receptorów hormonalnych, jak również u pacjentek pochodzących z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii.

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** Mediana PFS była większa u chorych leczonych erybuliną w porównaniu do pacjentek z grupy TPC, dla populacji ITT wyniki istotne okazały się tylko w przypadku oceny wykonywanej przez lekarza prowadzącego (*investigator review*). Według tej oceny prowadzonej w populacji ITT mediana PFS wynosiła 3,6 (95% CI: 3,3; 3,7) miesiąca w grupie erybuliny w porównaniu do 2,2 (95% CI: 2,0; 2,6) miesięcy w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było znamienne statystycznie mniejsze u pacjentek otrzymujących monoterapię erybuliną, HR = 0,76 (95% CI: 0,64; 0,90), p = 0,002. W ocenie niezależnej (*independent review*) uzyskano podobne wyniki na korzyść erybuliny, ale różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Badacze w ośrodkach lokalnych przerywali obserwację radiologiczną w momencie stwierdzenia progresji, w przypadku niezależnej oceny centralnej znaczny odsetek tych przypadków był cenzurowany, gdyż progresja dotyczyła zmian niedocelowych lub obejmowała nowe zmiany. Zwiększona częstość cenzurowania obserwacji w przypadku oceny centralnej spowodowała zmniejszenie mocy statystycznej tej obserwacji w odniesieniu do oceny lokalnej.

W przypadku populacji *per protocol* obie powyższe oceny wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność monoterapii erybuliną w porównaniu do terapii z wyboru lekarza w redukcji ryzyka wystąpienia progresji, odpowiednio HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,86), p = 0,0004 i HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,020.

W podgrupie pacjentek pochodzących z Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Australii, nie wykazano znamienych różnic między erybuliną a leczeniem z wyboru lekarza w częstości występowania progresji choroby, p = 0,153 ( ).

**Najlepsza odpowiedź na leczenie.** W ocenie niezależnej całkowita odpowiedź (CR) wystąpiła u 3 pacjentek z grupy erybuliny wobec braku takiej odpowiedzi u pacjentek z grupy kontrolnej. Częstość występowania odpowiedzi częściowej (PR) była prawie 2,5-krrotnie większa u chorych leczonych erybuliną w porównaniu do chorych otrzymujących terapię z wyboru lekarza, odpowiednio 12% vs 5%, RB = 2,47 (95% CI: 1,31; 4,73), NNT = 15 (95% CI: 10; 42). Z podobną częstością w obu grupach stwierdzano stabilną chorobę (StD) co progresję choroby, odpowiednio u 44% vs 45% i 41% vs 49% chorych. W ocenie wykonanej przez lekarza prowadzącego badanie (*investigator review*) uzyskano podobne wyniki dotyczące odsetków chorych wykazujących powyższe rodzaje odpowiedzi na leczenie oraz oceny istotności statystycznej różnic między analizowanymi grupami.

**Odpowiedź obiektywna (ORR).** Odpowiedź obiektywna (CR + PR) występowała istotnie częściej u pacjentek otrzymujących monoterapię erybuliną w porównaniu do pacjentek leczonych terapią z wyboru lekarza, zarówno w ocenie niezależnej, RB = 2,61 (95% CI: 1,38; 4,98), NNT = 14 (95% CI: 9; 34), p = 0,0002, jak i bazującej na analizie wykonanej przez lekarza prowadzącego, RB = 1,77 (95% CI: 1,06; 2,99), NNT = 18 (95% CI: 10; 147), p = 0,028 ( ). Istotnie statystycznie różnice między analizowanymi grupami odnotowano również w podgrupie pacjentek z przerzutami trzewnymi, RB = 2,09 (95% CI: 1,12; 3,93), NNT = 18 (95% CI: 11; 96) (doniesienie ).

**Odpowiedź klinicznie istotna (CBR).** W ocenie niezależnej odpowiedź klinicznie istotna (CR, PR lub StD trwające  $\geq 6$  miesięcy) wystąpiła u 23% i 17% pacjentek, odpowiednio z grupy erybuliny i grupy TPC (różnica między grupami nieistotna statystycznie – tu podobnie jak w przypadku oceny PFS zwiększeniu uległa częstość przypadków cenzurowania obserwacji w ocenie centralnej, co obniżyło



[Redacted text block]

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały u niewielkiego odsetka pacjentek, który w większości przypadków nie różnił się istotnie statystycznie w grupie erybuliny w porównaniu do grupy kontrolnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wyniki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano trzy badania obserwacyjne, oceniające efektywność erybuliny w leczeniu zaawansowanego raka piersi u chorych opornych na wcześniejsze próby leczenia (w tym antracyklinami oraz taksanami) –

Wszystkie były prospektywnymi badaniami klinicznymi II fazy bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia, które przeprowadzono w wielu ośrodkach (próby wieloośrodkowe).

We włączonych badaniach mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii wyniosła 3-4,

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** Mediany przeżycia całkowitego były zbliżone w poszczególnych badaniach i wyniosły odpowiednio 11,1 (zakres: 1,0-25,9), 10,4 (zakres: 0,6-19,9) oraz 9,0 (zakres: 0,15-27,5).

Przeżycie 1-roczone (odsetek chorych przeżywających rok) w badaniu wyniosło 44,5%. Przeżycie to w badaniu wyniosło 45,7% (95% CI: 35,2%; 56,2%), natomiast przeżycie półroczne – 67,8% (95% CI: 58,0%; 77,6%). Wśród 10 chorych z badania odpowiadających na leczenie, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,4 miesiąca (zakres: 12,4-26,2).

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był nieco dłuższy w przypadku badania, gdzie jego mediana wyniosła 3,7 (zakres: 0,3-14,8) miesięcy, w porównaniu do pozostałych badań gdzie mediany te wyniosły odpowiednio 2,6 (zakres: 0,03-13,1) oraz 2,6 (zakres: 0,03-15,1) miesiąca ().

W badaniu autorzy zaznaczyli ponadto, że 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 25,9% (95% CI: 15,5%; 36,3%). U 10 chorych z tego badania, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, mediana PFS wyniosła 8,7 miesięcy (zakres: 2,6-13,8).

**Odpowiedź na leczenie.** W przypadku oceny przez niezależną komisję, w żadnym z badań nie stwierdzono przypadków uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Metaanalizy wykonane na podstawie analizowanych danych wskazywały na częstość występowania częściowej odpowiedzi wynoszącą

15% (95% CI: 7%; 24%), choroby stabilnej 45% (95% CI: 40%; 50%) oraz progresji choroby 41% (95% CI: 36%; 46%). Ogółem w analizowanych badaniach u 1,6% (95% CI: 0,6%; 3,1%) chorych nie można było ocenić odpowiedzi na leczenie. Ocena lokalna była zbliżona do oceny przez niezależną komisję.

Uzyskana w wyniku metaanalizy częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 15% (95% CI: 7%; 24%), odpowiedzi istotnej klinicznie 23% (95% CI: 15%; 32%), natomiast kontroli choroby 58% (95% CI: 53%; 62%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 3,9 miesiący (zakres: 1,0-7,3, cenzorowane obserwacje), w badaniu [REDACTED], natomiast w przypadku próby [REDACTED] 4,1 miesiąca (zakres: 1,4-8,5; pierwsza wartość cenzorowana) oraz 5,6 miesiąca (zakres: 1,5-12,1) w próbie [REDACTED].

**Jakość życia.** Ocenę jakości życia (EORTC QLQ-C30) wykonano tylko w jednym analizowanym badaniu, [REDACTED]. W badaniu tym nie stwierdzono zarówno pogorszenia, jak i poprawy objawów choroby u pacjentek z odpowiedzią na leczenie, natomiast pogorszenie objawów choroby obserwowano u chorych, u których stwierdzono progresję przed końcem 2 cyklu leczenia.

[REDACTED] u kobiet odpowiadających na leczenie erybuliną ogólny wynik oceny stanu zdrowia był lepszy o 7,90 punktów ( $p = 0,0153$ ), również wyniki oceny w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC- QLQ były lepsze niż u kobiet nie odpowiadających na leczenie: emocjonalne funkcjonowanie (10,54 punktów,  $p = 0,0004$ ), fizyczne funkcjonowanie (12,95 punktów,  $p = 0,0008$ ), funkcjonowanie społeczne (9,37 punktów,  $p = 0,0005$ ), ocena bólu (7,90 punktów,  $p = 0,0153$ ) objawy związane z rakiem piersi (-12,42 punktów,  $p = 0,0004$ ). U chorych otrzymujących erybulinę odnotowano obniżenie wyniku oceny jakości życia z powodu utraty włosów (-9,18 punktów,  $p = 0,0001$ ). Progresja choroby istotnie pogarszała jakość życia chorych: fizyczne funkcjonowanie (-19,18 punktów,  $p < 0,0001$ ), funkcjonowanie społeczne (-9,36 punktów,  $p < 0,0001$ ) oraz emocjonalne (-10,459 punktów,  $p < 0,0001$ ).

## Bezpieczeństwo

Ogółem, oceniany lek charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Poważne działania niepożądane stwierdzono u około 16% chorych (dane z jednego badania), natomiast częstość występowania ciężkich działań niepożądanych [REDACTED] była mała. Zgony obserwowano jedynie w przypadku około 1% badanych.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była neutropenia (79% na podstawie metaanalizy danych), przy czym większość tych zdarzeń odnotowano w stopniu ciężkości 3. lub 4. (72%). Podobnie, często odnotowywano leukopenię (63% ogółem, 48% w stopniu 3. lub 4.). Wśród pozostałych

działań niepożądanych, metaanalizy wykazały 58% częstość występowania utraty włosów, 56% zmęczenia, 43% nudności oraz 30% neuropatia obwodowej. W przypadku tego ostatniego działania niepożądanego, w większości przypadków nie odnotowywano jego pogorszenia u chorych, u których neuropatia była już obecna wyjściowo.



Tabela 136. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie

Wynik		Erybulina		Leczenie z wyboru lekarza		Wartość p		Przebieg choroby		Wartość p	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Redacted]											





## 2.12 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 2.13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2.14 Wnioski końcowe

Erybulina, nietaksanowy inhibitor wzrostu mikrotubul, podawana w monoterapii u chorych z zaawansowanym rakiem piersi, z progresją po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, obejmujących substancje z grupy antracyklin, taksanów [REDACTED], jako jedyna z chemioterapeutyków na tym etapie leczenia posiada udokumentowany w ramach próby klinicznej z randomizacją wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia z wyboru lekarza. Wykazano także znamienne różnice na korzyść erybuliny w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oceniany lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W kontekście ograniczonych danych dla innych chemioterapeutyków stosowanych na tym etapie leczenia, [REDACTED] udowodniona skuteczność tego leku w zakresie wpływu na przeżycie całkowite wskazuje na potencjalną korzyść z jej zastosowania [REDACTED].

### 3 Piśmiennictwo

<b>AGO 2012</b>	Harbeck/Möbus. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Commission Mamma. 8 listopada 2012 roku. Dostępne online pod adresem: <a href="http://www.ago-online.de">http://www.ago-online.de</a> Data ostatniego dostępu 10 listopada 2012 r.
<b>AIOM 2012</b>	Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida neoplasie della mammella, styczeń 2012. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2012/LGAIOM2012_01_Mammella.pdf">http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2012/LGAIOM2012_01_Mammella.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.
<b>AOTM 2010</b>	Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>AOTM-OT-431-24/2011</b>	Podanie erybuliny w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-24/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Warszawa, czerwiec 2012. <a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-30-2012-erybulina/OT_431_24_HALAVEN.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-30-2012-erybulina/OT_431_24_HALAVEN.pdf</a> (data dostępu 14.11.2012 r.)
<b>Beslija 2009</b>	Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Coquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. <i>Ann. Oncol.</i> 2009;20(11):1771–85.
<b>Bradburn 2007</b>	Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. <i>Stat Med.</i> 2007;26(1):53-77.
<b>Brain 2011</b>	Brain É, Carola É, Falandry C, Freyer G, Retornaz F. Le cancer du sein de la femme âgée (hors situation métastatique). <i>Oncologie.</i> 2011;13(10-11):755-7.
<b>Cardoso 2012</b>	Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, S. Kyriakides, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann. Oncol.</i> 2012;23 Suppl 7:vii11–vii19.
<b>CBG 2011</b>	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Jaarverslag 2011. (Annual Report. Medicines Evaluation Board). Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/35387CF6-">http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/35387CF6-</a>

5850-4A1A-B8FD-0909DAA34A93/0/CBGjaarverslag201120120522.pdf

Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.

**CDF 2012**

Cancer Drug Fund. Dostępne online pod adresem  
<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/cancer-questions/cancer-drugs-fund#list>

Data ostatniego dostępu 10 listopada 2012 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**ChPL Halaven 2012**

HALAVEN - EMEA/H/C/002084 -II/0005 Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19 czerwca 2012 roku.

Dostępne on-line pod adresem:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human\\_med\\_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Cook 1997**

Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-194.

**Dębski 2011** Dębski R. Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego. *Przegląd Menopauzalny*. 2011;5:351-356.

**Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.

**Docetaxel Kabi 2012** Docetaxel Kabi -EMA/H/C/002325 Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 18 czerwca 2012 r.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002325/human\\_med\\_001561.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002325/human_med_001561.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 19 listopada 2012

**Ekiert 2011** Ekiert M. Chemioterapia uogólnionego raka piersi. Osteoliza i hiperkalcemia. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi*. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;121-129.

**EMA 2013** EUROPEAN MEDICINES AGENCY. HALAVEN (ERIBULIN). Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human\\_med\\_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Data ostatniego dostępu: 18.01.2013 r.

**EudraVigilance 2013** Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.adrreports.eu/dashboards/20130108/substance/ERIBULIN.pdf>. Data ostatniego dostępu: 18.01.2013 r.

**FDA 2010** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. HALAVEN. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/201532lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf). Data ostatniego dostępu: 18.01.2013 r.

**FDA 2011** FY 2011 Innovative Drug Approvals. Halaven (eribulin mesylate) for metastatic breast cancer. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM278358.pdf>. Data ostatniego dostępu: 18.01.2013 r.

**GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.

**HAS 2011** Commission de la Transparence. Avis Halaven 0,44 mg/ml, solution injectable B/1 flacon de 5 ml contenant 2 ml de solution (CIP 4183523) B/6 flacons de 5 ml contenant 2 ml de solution (CIP4183546). 20 lipca 2011.

**Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

**Iwata 2010** Iwata H, Aogi K, Masuda N, et al. Efficacy and safety of eribulin in Japanese patients

(pts) with advanced breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:1081.

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Jassem 2009** Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. Eur J Cancer. 2009;45(16):2749-58.
- Jassem 2011** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A et al. Rak piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Onkologia w praktyce klinicznej, 2011 (7) suppl.B; 195-246.
- Jeleń 2011** Jeleń M. Diagnostyka patomorfologiczna i patomorfologiczne czynniki prognostyczne. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;15-27.
- [REDACTED]** [REDACTED]
- [REDACTED]** [REDACTED]
- KRN 2012** Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne on-line pod adresem: <http://85.128.14.124/krn/>  
Data ostatniego dostępu: 11 października 2012 r.
- Krzakowski 2012** Krzakowski M. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012; 1656-1670.
- Krzemieniecki 2012** Krzemieniecki K, Komorowski A, Wysocki W. Rak piersi. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012;2157-2161.
- Krzyżak 2010** Krzyżak M, Maślach D, Juczewska M, Lasota W, Rabczenko D, Marcinkowski J, Szpak A. Differences in breast cancer incidence and stage distribution between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland in years 2001-2002. Ann Agric Environ Med 2010; 17(1):159-62.
- Madej 2010** Madej B, Piasecka-Twaróg M, Dworzański W, Chromiński W, Niezabitowska E, Burdan F. Breast cancer – an epidemiological and social problem in Poland. Ann Univ Mariae Curie-Skłodowska [Med] 2010; vol. XXIII, N 3, 5.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/12/2012** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.
- Dz.Urz.MZ.2012.103 Dostępne on-line pod adresem:  
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/booktabs.html>
- NBCG 2011** Norsk Brystcancer Gruppe (NBCG). Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nbcg.no/nbcg.blaaboka.html>  
Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.
- NFZ 28/2012** Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_p\\_reop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_p_reop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE 2012a** Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. NICE technology appraisal guidance 250. Kwiecień 2011 roku.  
Dostępne on-line pod adresem: [www.nice.org.uk/ta250](http://www.nice.org.uk/ta250)  
Data ostatniego dostępu: 18 stycznia 2013
- NICE CG81** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment: NICE Clinical Guideline 81. Developed and published by the National Collaborating Centre for Cancer. February 2009.
- NICE STA Eribulin 2011** Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Oyee J, Trevor N, Dundar Y, Fleeman N, Davis H, O'Reilly S. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, The University of Liverpool, 2011.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13238/55408/55408.pdf> (data dostępu 5.11.2012 r.)
- Nienartowicz 2011** Nienartowicz E. Diagnostyka obrazowa raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;29-34.
- Nienartowicz 2011a** Nienartowicz E. Diagnostyka mammograficzna raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;35-41.
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.
- Olszewski 2009** Olszewski WP. Diagnostic morphology in patients with breast cancer. Review of diagnostic procedures. Pol J Pathol. 2011;62(4 Suppl 4):10-12.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej. 2008;2(6):407-419.

[REDACTED]

[REDACTED]

**SEQUENCE 2012**

Stosowane schematy chemioterapii w III linii nowotworu piersi. Raport dla firmy Valeant ICN Rzeszów przygotowany przez SEQUENCE HC Partners Sp. z o.o. Praca niepublikowana, dostarczona przez Firmę Zlecającą.

[REDACTED]

[REDACTED]

**SMC 726/11**

Eribulin 0.44mg/mL solution for injection (Halaven®) SMC No. (726/11). 9 września 2011.

**Soter 2011**

Soter K. Chemioterapia uzupełniająca. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;95-105.

[REDACTED]

[REDACTED]

**Szewczyk 2011**

Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.

**Tarkowski 2011**

Tarkowski R. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;141-148.

**Tarkowski 2011a**

Tarkowski R. Miejscowo zaawansowany rak piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;51-60.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**UVKL 2012**

Udvalg for Vurdering af Kræftlægemidler. Vedr. ibrugtagning af eribulin, 23 marca 2012 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wells 2012**  
Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

[Redacted]



# Załączniki

Rozdział

IV



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

The table consists of approximately 15 rows and 3 columns. The rows alternate between light blue and white backgrounds. Most of the text within the cells is obscured by black redaction bars. The table appears to be a summary of clinical trial data or patient characteristics.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]













T	Leczenie	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Leczenie 1	170	70	70	70
	Leczenie 2	170	70	70	70
	Leczenie 3	170	70	70	70
	Leczenie 4	170	70	70	70
	Leczenie 5	170	70	70	70
	Leczenie 6	170	70	70	70
	Leczenie 7				



## 4.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 4.2.1 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (Oken 1982, Rzyman 2008).

Tabela 145. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku
4	Przebywa cały czas w łóżku
5	Zgon

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć.

### 4.2.2 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).

### 4.2.3 Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST

Informacje na temat klasyfikacji odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST zaczerpnięto z polskiego podręcznika „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych” (Krzakowski 2012). Poszczególne kategorie odpowiedzi według tych kryteriów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 146. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

Odpowiedź	Opis
Całkowita odpowiedź (z ang. <i>complete response</i> , CR)	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych <sup>1</sup>
Częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i> , PR)	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych
Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i> , STD)	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
Progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian

<sup>1</sup> wybrane zmiany nowotworowe reprezentujące wszystkie zajęte narządy ( $\leq 5$  w 1 narządzie i  $\leq 10$  ogółem) o największej średnicy i nadające się do dokładnych powtarzalnych pomiarów.

### 4.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

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



#### 4.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

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

#### 4.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania

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

#### 4.6 Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 147. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1

Tabela 148. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Em-Base przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1

Tabela 149. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – [REDACTED]  
[REDACTED]



## 4.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 150. Charakterystyka (critical appraisal) badania

Metodyka	
Rodzaj badania	
Zaślepienie	
Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM
Liczba ośrodków	Sponsor
Okres obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	
Analiza statystyczna	
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>) – ocena przez niezależnego badacza (z ang. <i>independent blinded review</i>)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu włączenia do zgonu lub do daty ostatniego kontaktu;</li> <li>• czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od momentu włączenia do wystąpienia progresji choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>)</li> <li>• odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR i chorobą stabilną (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej częściowej (PR) lub całkowitej odpowiedzi (CR) do wystąpienia choroby stabilnej (StD), zgonu lub do daty ostatniego kontaktu</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

- **grupa ERB:** erybulina w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. dniu 21-dniowego cyklu

**Dozwolone leczenie:** leki niewpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny; czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) dozwolone w celu kontroli neutropenii 4. stopnia i gorączki neutropenicznej

≥ 3. stopnia, lub w celu kontroli neutropenii ≥ 3. stopnia, jeżeli występowała w następujących po sobie cyklach leczenia u chorych, u których odnotowano neutropenię 4. stopnia lub gorączkę neutropeniczną ≥ 3. stopnia

**Zabronione leczenie:** inna terapia przeciwnowotworowa

**Modyfikacja leczenia:**

- redukcja dawki erybuliny (do 1,2, 1,0 i 0,7 mg/m<sup>2</sup> pc.) w celu kontroli gorączki neutropenicznej i neutropenii ≥ 3. stopnia z infekcją wymagającą leczenia antybiotykami, trombocytopenii 4. stopnia, niehematologicznych AEs 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności, wymiotów, utraty masy ciała i nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych bez widocznych objawów); chorzy wymagający redukcji dawki < 0,7 mg/m<sup>2</sup> byli wykluczani z badania
- pominięcie dawki erybuliny w 8. dniu cyklu możliwe w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii ≥ 3. stopnia lub na podstawie decyzji badacza
- opóźnienie rozpoczęcia cyklu leczenia o ≤ 2 tygodnie możliwe, gdy liczba neutrofilów < 1500/μl, płytek krwi < 100000/μl lub na podstawie decyzji badacza; chorzy wymagający opóźnienia dawki o > 2 tygodnie byli wykluczani z badania

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku ≥ 20 i &lt; 75 lat</li> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi</li> <li>• choroba mierzalna</li> <li>• zmiany mierzalne widoczne w ≥ 1 wymiarze (w ocenie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego)</li> <li>• ≤ 3 wcześniejsze schematy chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów w leczeniu raka przerzutowego</li> <li>• wznowa nowotworu występująca w trakcie ostatniej chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu roku po jej zakończeniu lub występująca po chemioterapii neoadjuwantowej bezpośrednio przed rozpoczęciem badania, lub progresja choroby w trakcie ostatniej chemioterapii lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu</li> <li>• ocena sprawności ECOG: 0-2</li> <li>• liczba neutrofilów lub płytek krwi odpowiednio ≥ 1500/μl i ≥ 100000/μl</li> <li>• stężenie hemoglobiny ≥ 9,0 g/dl</li> <li>• aktywność ALT i AST ≤ 2,5 × GGN lub ≤ 5 × GGN u pacjentów z przerzutami w wątrobie</li> <li>• stężenie bilirubiny całkowitej lub kreatyniny w osoczu ≤ 1,5 × GGN</li> <li>• oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące</li> <li>• brak działań niepożądanych (z wyjątkiem utraty włosów lub neuropatii 1. stopnia) związanych z wcześniejszym leczeniem, mogących wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa erybuliny</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólnoustrojowe zakażenie z gorączką</li> <li>• wysięk opłucnowy, płyn w osierdziu lub wodobrzusze wymagające drenażowania</li> <li>• objawowe kliniczne przerzuty do mózgu</li> <li>• poważne komplikacje (w tym choroba niedokrwienna serca niekwalifikująca się do leczenia lub choroba serca, np. arytmia; zawał serca &lt; 6 miesięcy przed włączeniem do badania; powikłania marskości wątroby; śródmiąższowe zapalenie lub włóknienie płuc i skłonność do krwotoków)</li> <li>• obecność innego raka w stadium aktywnym</li> <li>• konieczność ciągłego stosowania systemowych leków steroidowych lub przyjmowanie leków modyfikujących aktywność CYP3A4</li> <li>• wcześniejsza radioterapia obejmująca ≥ 30% szpiku kostnego</li> <li>• odmowa przetoczenia krwi w ramach dodatkowego leczenia</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią lub kobiety w okresie rozrodczym, niewyrażające gotowości do stosowania powszechnych środków antykoncepcyjnych</li> </ul>



Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) liczby wcześniejszych schematów chemioterapii	Status sprawności ECOG (%)	Najczęstsze miejsce przerzutów (%)	Liczba organów zajęta przez przerzuty (%)
---------------------------	--------------------	-------------------------------	--	----------------------------	------------------------------------	---

grupa ERB	80	54,0 (31-72)	3,0 (1-5)	0: 72,5% 1: 26,3% 2: 1,3%	LN: 67,5% B: 63,8% Li: 61,3% Lu: 47,5%	1: 8,8% 2: 18,8% 3: 28,8% 4: 26,3% ≥ 5: 17,5%
-----------	----	-----------------	-----------	---------------------------------	---	---

### Wyjściowe różnice między grupami

nie dotyczy

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa	Chorzy otrzymujący leczenie w momencie odcięcia danych
grupa ERB	84 (100%)	80 (95%)	81 (96%)	6 (7%)

## Wyniki

### Skuteczność kliniczna (N = 80)

Ocena niezależna (z ang. *masked independent review*)

- **OS:** mediana [mies.] 11,1 (95% CI: 7,9; 15,8), zakres: 1,0-25,9
- 12-miesięczne przeżycie: 44,5% (95% CI: 33,4%; 55,0%)
- **PFS:** mediana [mies.] 3,7 (95% CI: 2,0-4,4), zakres: 0,3-14,8
- **DOR:** mediana [mies.] 3,9 (95% CI: 2,8; 4,9), zakres: 1,0-7,3

### Najlepsza odpowiedź

- **ORR:** 17 (21,3%; 95% CI: 12,9%; 31,8%)
- **CR:** 0 (0%)
- **PR:** 17 (21,%)
- **StD:** 30 (37,5%)
- **PD:** 32 (40,0%)
- **niemożliwa do oceny:** 1 (1,3%)
- **CR + PR + StD:** 47 (58,8%; 95% CI: 47,2%; 69,6%)
- **CBR:** 22 (27,5%; 95% CI: 18,1%; 38,6%)
- podobnie wyniki dotyczące oceny najlepszej odpowiedzi uzyskano w ocenie zdjęć radiologicznych przeprowadzonej bezpośrednio przez badacza (z ang. *investigator assessment*)
- leczenie erybuliną wykazywało wpływ na zmniejszenie przerzutów w wątrobie, węzłach chłonnych i płucach

### Bezpieczeństwo (N = 81)

- w trakcie badania odnotowano jeden zgon z powodu ostrego pogorszenia przebiegu/progresji choroby z występującym zakażeniem, spowodowanym przez neutropenię (uznano, że zakażenie mogło mieć związek z leczeniem erybuliną)
- zakończenie leczenia z powodu AEs: 6 (7,4%)
- SAEs: 13 (16,0%); u 8 (9,9%) chorych SAEs mogły mieć związek z leczeniem erybuliną
- najczęstsze AEs: neutropenia (98,8%), leukopenia (98,8%), utrata włosów (58,0%), limfopenia (54,3%)
- najczęstsze AEs 3. lub 4. stopnia: neutropenia (95,1%), leukopenia (74,1%)
- gorączka neutropeniczna: 11 (13,6%)

- obwodowa neuropatia sensoryczna: 19 (23,5%), w tym 3. stopień: 3 (3,7%), brak przypadków 4. stopnia
- leczenie G-CSF w celu kontroli objawów neutropenii: 21 (25,9%)
- zakończenie leczenia: N = 75, w tym: AEs (n = 6), wycofanie zgody (n = 2), choroba progresywna (n = 66), progresja kliniczna (n = 5), decyzja lekarza (n = 2), niespełnienie kryteriów włączenia (n = 1)

**Uwagi**

- [REDACTED]

Tabela 151. Charakterystyka (critical appraisal) badania

Metodyka	
Rodzaj badania	
Zaślepienie	
Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM
Liczba ośrodków	Sponsor
Okres obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	
Analiza statystyczna	
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (PR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>) w ocenie niezależnego badacza (z ang. <i>independent blinded review</i>)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub chorobą stabilną (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• ocena jakości życia (QoL, z ang. <i>quality of life</i>) wg kwestionariusza <i>EORTC Quality of Life Questionnaire C30 – Breast Module BR23</i></li> <li>• ocena nasilenia bólu wg skali VAS (z ang. <i>visual analog scale</i>)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

- **grupa ERB:** erybulina w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu

**Dozwolone leczenie:** leki nie wpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny (w tym leki przeciwwymiotne, antyhistaminowe, kortykosteroidy), czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) lub granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna – stosowane zgodnie z wytycznymi ASCO i standardową

praktyką kliniczną; radioterapia paliatywna nieprzekraczająca 30% szpiku kostnego i nieobejmująca zmian nowotworowych wybranych w celu oceny odpowiedzi na leczenie

**Zabronione leczenie:** inne leczenie przeciwnowotworowe, silne inhibitory CYP3A4, warfaryna lub inne leki przeciwzakrzepowe (dopuszczano stosowanie niskich dawek tych leków w celu utrzymania dostępu naczyniowego, z ang. *line patency*)

**Modyfikacja leczenia:**

- zmniejszenie dawki erybuliny do 1,1 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu cyklu, gdy w trakcie poprzedniego cyklu wystąpiło jedno ze zdarzeń: neutropenia 4. stopnia (utrzymująca się przez > 7 dni), neutropenia 3. lub 4. stopnia z gorączką lub infekcją, wymagającą leczenia czynnikami wzrostu lub antybiotykami; trombocytopenia 4. stopnia lub 3. stopnia, wymagająca przetoczenia krwi lub płytek krwi; jakkolwiek niehematologiczna toksyczność 3. lub 4. stopnia ustępująca w ciągu 7 dni do ≤ 2. stopnia nasilenia; opóźnienie rozpoczęcia cyklu leczenia o > 7 dni z powodu uporczywej toksyczności występującej po cyklu wcześniejszym;
- opóźnienie podania erybuliny w 8. dniu leczenia (1. cyklu), gdy całkowita liczba neutrofilów < 10 × 10<sup>9</sup>/l lub liczba płytek krwi < 75 × 10<sup>9</sup>/l lub w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek niehematologicznego AEs 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem niewłaściwie kontrolowanych nudności lub wymiotów)

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku ≥ 18 lat</li> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak piersi</li> <li>• mierzalna choroba wg kryteriów RECIST lub potwierdzenie raka piersi w przypadku obecności jednej zmiany</li> <li>• od 2 do 5 wcześniejszych schematów chemioterapii z udziałem antracyklin, taksanów i kapecytabiny (w jakiegokolwiek kolejności i skojarzeniu), w tym ≥ 1 schemat stosowany w leczeniu choroby zaawansowanej lub przerzutowej</li> <li>• progresja choroby potwierdzona w momencie zakończenia lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu chemioterapii</li> <li>• ocena sprawności ECOG: 0-2</li> <li>• oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące</li> <li>• prawidłowa czynność szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilów ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/l; hemoglobina ≥ 10,0 g/dl; liczba płytek krwi ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 2,0 mg/dl)</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny ≤ 1,5 mg/dl; aktywność fosfatazy alkalicznej, ALT i AST ≤ 3 × GGN lub ≤ 5 × GGN u chorych z przerzutami do wątroby)</li> <li>• leczenie trastuzumabem w przypadku pacjentek z nadekspresją/amplifikacją HER2</li> <li>• działania niepożądane &lt; 2. stopnia nasilenia związane z toksycznością wcześniejszego leczenia w wywiadzie (z wyjątkiem neuropatii i utraty włosów)</li> <li>• pacjentki z nadekspresją receptorów estrogenowych mogły przyjmować wcześniej hormonoterapię</li> <li>• dozwolone było kontynuowanie wcześniejszego leczenia bisfosfonianami (w niezmiennych dawkach)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hormonoterapia lub chemioterapia, radioterapia, leki biologiczne stosowane odpowiednio w ciągu 1 i 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania erybuliny</li> <li>• radioterapia obejmująca &gt; 30% szpiku kostnego</li> <li>• wcześniejsze leczenie erybuliną, mitomycyną lub nitrozomocznikiem</li> <li>• nieprzerwane stosowanie warfaryny lub podobnych leków przeciwzakrzepowych (dozwolone niskie dawki warfaryny w celu utrzymania dostępu naczyniowego, z ang. <i>line patency</i>)</li> <li>• progresja przerzutów w mózgu</li> </ul>



- występująca neuropatia > 2. stopnia
- rozśiew nowotworu w oponach mózgowo-rdzeniowych (z ang. *meningeal carcinomatosis*)
- zmiany nowotworowe w wywiadzie (z wyjątkiem *in situ* raka szyjki macicy lub raka skóry innego niż czerniak)
- istotne klinicznie upośledzenie czynności układu sercowo-naczyniowego
- ostra/niekontrolowana choroba lub infekcja
- inne istotne kliniczne zaburzenia
- HIV serododatni
- przeszczepy organów
- nadwrażliwość na halichondrynę B lub jej pochodne
- ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) liczby wcześniejszych schematów chemioterapii	Status sprawności ECOG (%)	Nadekspresja ER i/lub PgR (%)	Stan HER2 (%)
grupa ERB	291	56,0 (26-80)	4 (1-6)	0: 37% 1: 57% 2: 6%	71%	P: 11% N: 84% Nz.: 5%

**Wyjściowe różnice między grupami** nie dotyczy

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący leczenie)	Chorzy otrzymujący leczenie w momencie odciążenia danych
grupa ERB	299 (100%)	269 (90%)	291 (97%)	3 (1%)

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna (N = 269)

- **PFS:** mediana (zakres) [mies.] 2,6 (0,03-13,1)
- **6-miesięczny PFS:** 15,6% (95% CI: 10,7%; 20,5%)
- **OS:** mediana (zakres) [mies.] 10,4 (0,6-19,9)
- **6-miesięczne OS:** 72,3% (95% CI: 66,9%; 77,6%)
- **CBR:** 46 (17,1%; 95% CI: 12,8%; 22,1%) / 53 (19,7%; 95% CI: 15,1%; 25,0%)
- **DOR:** mediana (zakres) [mies.] 4,1 (1,4-8,5)

ocena niezależna (z ang. *independent masked review*) / ocena przez badacza (z ang. *investigator assessment*)

#### najlepsza odpowiedź

- **ORR:** 25 (9,3%; 95% CI: 6,1%; 13,4%) / 38 (14,1%; 95% CI: 10,2%; 18,9%)
- **CR:** 0 (0%) / 1 (0,4%)
- **PR:** 25 (9,3%) / 37 (13,8%)
- **StD:** 125 (46,5%) / 132 (49,1%)
- **StD ≥ 6 mies.:** 21 (7,8%) / 15 (5,6%)
- **CR + PR + StD:** 150 (55,8%) / 170 (63,2%)
- **PD:** 116 (43,1%) / 94 (34,9%)





Tabela 152. Charakterystyka (critical appraisal) badania

Metodyka	
Rodzaj badania	
Zaślepienie	
Skala Jadad	Klasyfikacja AOTM
Liczba ośrodków	Sponsor
Okres obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	
Analiza statystyczna	
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od daty randomizacji do zgonu lub do daty ostatniego kontaktu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od daty randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu;</li> <li>• odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>);</li> <li>• odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub stabilną chorobą (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego kontaktu;</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

- **grupa ERB:** mezylan erybuliny w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu
- **grupa TPC:** leczenie z wyboru lekarza (TPC), w tym: zatwierdzona w leczeniu raka i stosowana zgodnie z lokalną praktyką kliniczną hormonoterapia, leczenie biologiczne lub chemioterapia z udziałem jednego leku; radioterapia lub wyłącznie leczenie paliatywne

**Dozwolone leczenie:** terapia niewpływająca na ocenę efektywności klinicznej erybuliny (lub leków przeciwnowotworowych podawanych w grupie kontrolnej), w tym radioterapia paliatywna; czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) w celu kontroli neutropenii

**Zabronione leczenie:** inne, eksperymentalne leki przeciwnowotworowe

**Modyfikacja leczenia:** dozwolona modyfikacja dawek i częstości podawania leków w celu kontroli AEs 3. lub 4. stopnia

Populacja																					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku ≥ 18 lat</li> <li>• histologiczne lub cytologicznie potwierdzony rak piersi</li> <li>• mierzalna lub ocenialna choroba</li> <li>• 2-5 schematów chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów, w tym ≥ 2 schematy stosowane w leczeniu wznowy miejscowej lub choroby przerzutowej</li> <li>• progresja choroby w ciągu ≤ 6 miesięcy od ostatniej chemioterapii</li> <li>• prawidłowa czynność szpiku, wątroby i nerek</li> <li>• ocena sprawności ECOG: 0-2</li> <li>• oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące</li> </ul>																				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym erybuliny</li> <li>• przyjmowanie jakichkolwiek innych leków eksperymentalnych w trakcie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• chemio-, hormono-, radioterapia lub leczenie trastuzumabem w trakcie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• obecność przerzutów w mózgu (z wyjątkiem pacjentów z chorobą stabilną w wyniku zastosowanego leczenia)</li> <li>• obecna neuropatia ≥ 2. stopnia</li> </ul>																				
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba chorych (N)</th> <th>Mediana wieku (zakres) [lata]</th> <th>Mediana (zakres) liczby wcześniejszych schematów chemioterapii</th> <th>Status sprawności ECOG (%)</th> <th>Najczęstsze miejsce przerzutów (%)</th> <th>Liczba organów zajętych przerzutami (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>grupa ERB</td> <td>508</td> <td>55,0 (28-85)</td> <td>4 (1-7)</td> <td>0: 43% 1: 48% 2: 8%</td> <td>B: 60% Li: 58% LN: 43% Lu: 39%</td> <td>1: 17% 2: 34% 3: 29% ≥ 4: 20%</td> </tr> <tr> <td>grupa TPC</td> <td>254</td> <td>56,0 (27-81)</td> <td>4 (2-7)</td> <td>0: 41% 1: 50% 2: 9%</td> <td>B: 62% Li: 63% LN: 46% Lu: 37%</td> <td>1: 14% 2: 32% 3: 30% ≥ 4: 24%</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) liczby wcześniejszych schematów chemioterapii	Status sprawności ECOG (%)	Najczęstsze miejsce przerzutów (%)	Liczba organów zajętych przerzutami (%)	grupa ERB	508	55,0 (28-85)	4 (1-7)	0: 43% 1: 48% 2: 8%	B: 60% Li: 58% LN: 43% Lu: 39%	1: 17% 2: 34% 3: 29% ≥ 4: 20%	grupa TPC	254	56,0 (27-81)	4 (2-7)	0: 41% 1: 50% 2: 9%	B: 62% Li: 63% LN: 46% Lu: 37%	1: 14% 2: 32% 3: 30% ≥ 4: 24%
Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) liczby wcześniejszych schematów chemioterapii	Status sprawności ECOG (%)	Najczęstsze miejsce przerzutów (%)	Liczba organów zajętych przerzutami (%)																
grupa ERB	508	55,0 (28-85)	4 (1-7)	0: 43% 1: 48% 2: 8%	B: 60% Li: 58% LN: 43% Lu: 39%	1: 17% 2: 34% 3: 29% ≥ 4: 20%															
grupa TPC	254	56,0 (27-81)	4 (2-7)	0: 41% 1: 50% 2: 9%	B: 62% Li: 63% LN: 46% Lu: 37%	1: 14% 2: 32% 3: 30% ≥ 4: 24%															
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami																				

Liczba chorych:	Ocena skuteczności klinicznej (ITT)	Ocena bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący leczenie)	Chorzy kontynuujący leczenie w momencie pierwszego odcięcia danych	Chorzy przerywający leczenie
grupa ERB	508 (100,0%)	503 (99,0%)	24 (4,7%)	479 (94,3%)
grupa TPC	254 (100,0%)	247 (97,2%)	9 (3,5%)	238 (93,7%)
łącznie	762 (100,0%)	750 (98,4%)	33 (4,3%)	717 (94,1%)

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna erybulina vs TPC (N = 508 vs N = 254)

Analiza wstępna (*interim*) (data odcięcia danych 12 maj 2009):

- **OS** (ITT): mediana [mies.] 13,1 (95% CI: 11,8; 14,3) vs 10,6 (95% CI: 9,3; 12,5); liczba zdarzeń: 274 (54%) vs 148 (58%), HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,041
- OS - analiza w podgrupach chorych ( ):
  - wcześniejsza terapia kapecytabiną (tak/nie): HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,97)/HR = 0,94 (95% CI: 0,62; 1,44)
- w badaniu wykazano istotnie statystycznie większy wpływ erybuliny w porównaniu do terapii zalecanej przez lekarza na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego
- 12-miesięczne przeżycie: 53,9% vs 43,7%

ocena niezależna (*independent review*)

- **PFS** (ITT): mediana [mies.] 3,7 (95% CI: 3,3; 3,9) vs 2,2 (95% CI: 2,1; 3,4), HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,05), p = 0,137
- **PFS** (*per protocol*): mediana [mies.] liczba zdarzeń: 326/459 (71%) vs 147/216 (68%), HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,020
- **CBR**: 106 (23%; 95% CI: 18,9%; 26,7%) vs 36 (17%; 95% CI: 12,1%; 22,5%)
- **DOR**: mediana [mies.] 4,2 (95% CI: 3,8; 5,0) vs 6,7 (95% CI: 6,7; 7,0), p = 0,159
- **najlepsza odpowiedź** – populacja chorych z mierzalną chorobą (N = 468 vs N = 214)
  - ORR: 57 (12%; 95% CI: 9,4%; 15,5%) vs 10 (5%; 95% CI: 2,3%; 8,4%), p = 0,002
  - CR: 3 (1%) vs 0 (0%)
  - PR: 54 (12%) vs 10 (5%)
  - StD: 208 (44%) vs 96 (45%)
  - PD: 190 (41%) vs 105 (49%)
  - nieznana: 1 (< 1%) vs 0 (0%)
  - niemożliwa do oceny: 12 (3%) vs 3 (1%)

ocena przez lekarza prowadzącego (*investigator review*)

- **PFS** (ITT): mediana [mies.] 3,6 (95% CI: 3,3; 3,7) vs 2,2 (95% CI: 2,0; 2,6), HR = 0,76 (95% CI: 0,64; 0,90), p = 0,002
- **PFS** (*per protocol*): mediana [mies.] 3,96/459 (86%) vs 183/216 (85%), HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,86), p = 0,0004
- **CBR**: 130 (28%; 95% CI: 23,8%; 32,1%) vs 43 (20%; 95% CI: 14,9%; 26,1%)
- **najlepsza odpowiedź** – populacja chorych z mierzalną chorobą (N = 468 vs N = 214)
  - ORR: 62 (13%; 95% CI: 10,3%; 16,7%) vs 16 (7%; 95% CI: 4,3%; 11,9%), p = 0,028
  - CR: 1 (< 1%) vs 0 (0%)
  - PR: 61 (13%) vs 16 (7%)
  - StD: 219 (47%) vs 96 (45%)
  - PD: 176 (38%) vs 97 (45%)



The table is mostly obscured by black redaction boxes. Three yellow boxes with black dots are visible in the left margin, highlighting specific rows. The table structure is not discernible due to the redactions.

B kości (z ang. *bones*); Li wątroba (z ang. *liver*); LN węzły chłonne (z ang. *lymph nodes*); Lu płuca (z ang. *lungs*).

Tabela 153. Charakterystyka (critical appraisal) badania

Metodyka	
Rodzaj badania	
Zaślepienie	
Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM
Liczba ośrodków	Sponsor
Okres obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	
Analiza statystyczna	
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) – odsetek chorych z całkowitą (PR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedzią (PR, z ang. <i>partial response</i>)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>• czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) – czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>• odpowiedź klinicznie istotna (CBR, z ang. <i>clinical benefit rate</i>) – odsetek chorych z CR, PR lub chorobą stabilną (StD, z ang. <i>stable disease</i>), trwającą ≥ 6 miesięcy</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration of response</i>) – czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>grupa ERB:</b> erybulina w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu → zmiana protokołu: erybulina w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym przez 2-5 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu</li> </ul> <p><b>Dozwolone leczenie:</b> leki nie wpływające na ocenę efektywności klinicznej erybuliny, czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna – zgodnie z wytycznymi ASCO i standardową praktyką kliniczną; radioterapia paliatywna obejmująca nie więcej niż 10% szpiku kostnego w celu kontroli nasilenia bólu</p> <p><b>Zabronione leczenie:</b> inna terapia przeciwnowotworowa, leki metabolizowane przez CYP3A4, silne inhibitory</p>	

lub induktory CYP3A4, leki przeciwzakrzepowe

**Modyfikacja leczenia:** dozwolona była modyfikacja dawki erybuliny

Populacja							
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak piersi (MBC, z ang. <i>metastatic breast cancer</i>) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii</li> <li>choroba mierzalna (wg kryteriów RECIST)</li> <li>2 schematy wcześniejszej chemioterapii – kolejno z udziałem antracyklin i następnie taksanów lub leków z obu tych grup podawanych w skojarzeniu (chorzy mogli otrzymywać inne rodzaje chemioterapii)</li> <li>progresja choroby w trakcie ostatniej chemioterapii lub w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu</li> <li>ocena sprawności wg ECOG: 0 lub 1</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>prawidłowa czynność nerek, szpiku kostnego i wątroby</li> <li>chorzy z obecną neuropatią sensoryczną, jeżeli stopień jej nasilenia był <math>\leq 2</math></li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hormono-, chemo-, radioterapia lub leczenie trastuzumabem w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania erybuliny</li> <li>radioterapia obejmująca <math>&gt; 10\%</math> szpiku kostnego</li> <li>aktywne objawowe przerzuty do mózgu</li> <li>chorzy wymagający leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) liczby wcześniejszych schematów chemioterapii	Status sprawności ECOG (%)	Liczba przerzutów (%)	Mediana (zakres) czasu od rozpoznania raka piersi [mies.]	
grupa ERB	103	55 (32-84)	4 (1-11)	0: 46% 1: 54%	$\leq 6$ : 85% $\geq 7$ : 15%	67 (6-240)	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy						
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy włączeni do badania</b>	<b>Ocena skuteczności (ITT)</b>		<b>Ocena bezpieczeństwa (ITT)</b>			
grupa ERB	103 (100%)	103 (100%)		103 (100%)			

## Wyniki

**Skuteczność kliniczna** (populacja ITT: N = 103; populacja *per protocol*: N = 87)

- **mediana PFS [dni]** (ITT / *per protocol*): 79 (zakres 1-453) / 264 (zakres 79-413)
- 6-miesięczny PFS: 25,9% (95% CI: 15,5; 36,3)
- **mediana OS [dni]** (ITT / *per protocol*): 275 (zakres 15-826) / 560 (zakres 372-785)
- 6-miesięczne OS: 67,8% (95% CI: 58,0%; 77,6%)
- 12-miesięczne OS: 45,7% (95% CI: 35,2%; 56,2%)
- **mediana DOR [dni]**: 171 (zakres 44-363) / brak danych

Ocena niezależna (z ang. *independent masked review*)

- **CBR** (ITT / *per protocol*): 21 (20,4%; 95% CI: 13,1%; 29,5%) / 15 (17,2%; 95% CI: 10,0%; 26,8%)
- **najlepsza odpowiedź** (ITT / *per protocol*)
  - **ORR**: 14 (13,6%, 95% CI: 7,6%; 21,8%) / 10 (11,5%, 95% CI: 5,7%; 20,1%)
  - żaden chory nie uzyskał odpowiedzi całkowitej (CR)
  - **PR**: 14 (13,6%) / 10 (11,5%)
  - **StD**: 43 (41,7%) / 37 (42,5%)
  - **StD ≥ 6 mies.:** 7 (6,8%) / 5 (5,7%)
  - **PD**: 40 (38,8%) / 36 (41,4%)
  - **niemożliwa do oceny**: 6 (5,8%) / 4 (4,6%)

Ocena przez badacza (z ang. *investigator assessment*)

- **CBR** (ITT): 23 (22,3%, 95% CI: 14,7%; 31,6%)
- **najlepsza odpowiedź** (ITT)
  - **ORR**: 17 (16,5%, 95% CI: 9,9%; 25,1%)
  - **CR**: 1 (1,0%)
  - **StD**: 43 (41,7%)
  - **StD ≥ 6 mies.:** 6 (5,8%)
  - **PD**: 40 (38,8%)
  - **niemożliwa do oceny**: 3 (2,9%)

**Bezpieczeństwo** (N = 103)

- erybulina podawana 1. i 8. dnia w 21-dniowych cyklach charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa
- redukcje dawek leku lub opóźnienia w ich podawaniu następowały głównie z powodu neutropenii
- najczęstsze AEs związane z leczeniem: neutropenia (75%), zmęczenie (52%), utrata włosów (41%), nudności (37%), niedokrwistość (36%)
- gorączka neutropeniczna: 4 (4%)
- neuropatia obwodowa 3. stopnia: 5 (%); nie odnotowano neuropatii obwodowej 4. stopnia
- przypadki zmęczenia, związane z przyjmowaniem erybuliny i AEs związane z układem pokarmowym miały na ogół łagodne nasilenie
- leczenie G-CSF lub czynnikami stymulującymi tworzenie erytrocytów: odpowiednio 50% i 53%
- odnotowano jeden zgon z powodu posocznicy neutropenicznej

## Uwagi

•



[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

### 4.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 4.10 Spis tabel

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011).	27
Tabela 2. Ocena ryzyka złośliwości raka piersi wg kategorii BIRADS (Nienartowicz 2011a).	29
Tabela 3. Klasyfikacja pTNM raka piersi (Jassem 2011).	32
Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2012).	33
Tabela 5. Rokowanie w zależności od typu histologicznego raka (Jeleń 2011).	34
Tabela 6. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi (Jassem 2011).	35
Tabela 7. Kryteria jakości programu badań przesiewowych raka piersi (Jassem 2009).	36
Tabela 8. Kryteria wyboru sposobu leczenia raka DCIS na podstawie wskaźnika Van Nuys (Jassem 2011).	37
Tabela 9. Kryteria wyboru uzupełniającej terapii systemowej w leczeniu inwazyjnego raka piersi (Jassem 2011).	39
Tabela 10. Schematy chemioterapii stosowane w uogólnionym raku piersi (Jassem 2011).	49
Tabela 11. Leki stosowane jako skojarzenie do terapii uogólnionego raka piersi HER2+ (Ekiert 2011, Jassem 2011).	51
Tabela 12. Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki leku Halaven.	59
Tabela 13. Schematy chemioterapii terapii II linii rekomendowane w uogólnionym raku piersi wg PUO (Jassem 2011).	65
Tabela 14. Schematy chemioterapii rekomendowane przez NCCN (NCCN 2012).	66
Tabela 15. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla terapii erybuliną.	70
Tabela 16. Rekomendacje poszczególnych SHA dotyczące refundacji erybuliny (CDF 2012).	78
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	86
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.	87
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	87
Tabela 20. Opis przeglądu systematycznego ██████████	93
Tabela 21. Opis przeglądu systematycznego ██████████	94
Tabela 22. Opis przeglądu systematycznego ██████████	95
Tabela 23. Opis przeglądu systematycznego ██████████	97
Tabela 24. Opis przeglądu systematycznego ██████████	98
Tabela 25. Opis przeglądu systematycznego ██████████	99
Tabela 26. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej erybuliny; badanie ██████████	107
Tabela 27. Wynik oceny jakości badania ██████████ porównującego erybulinę z leczeniem z wyboru lekarza (TPC) według skali Jadad.	110
Tabela 28. Opis utraty chorych w badaniu ██████████ porównującym erybulinę z leczeniem wybranym przez lekarza.	110
Tabela 29. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ██████████	112
Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania z randomizacją; badanie ██████████	112
Tabela 31. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie ██████████ – opis interwencji.	116
Tabela 32. Przeżycie całkowite; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	117
Tabela 33. Przeżycie całkowite w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszego leczenia kapecytabiną; badanie ██████████	119

Tabela 34. Przeżycie całkowite w zależności od wieku; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie ██████████	121
Tabela 35. Skumulowane przeżycie całkowite; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	122
Tabela 36. Przeżycie wolne od progresji choroby; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	122
Tabela 37. Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od wieku; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie ██████████	124
Tabela 38. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	125
Tabela 39. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź częściową; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	125
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych uzyskujących stabilną chorobę; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	126
Tabela 41. Częstość występowania stabilnej choroby w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czasu do wystąpienia pierwszego przerzutu; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie ██████████	126
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	127
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których nie była możliwa ocena odpowiedzi radiologicznej; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	127
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią nieznaną; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	128
Tabela 45. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	129
Tabela 46. Częstość występowania odpowiedzi obiektywnej w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie ██████████	130
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź klinicznie istotną; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	130
Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi klinicznie istotnej w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych; grupa chorych leczonych erybuliną; badanie ██████████	131
Tabela 49. Czas trwania odpowiedzi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	132
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych otrzymujących dalszą terapię po zakończeniu badania ██████████	133
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	133
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	134
Tabela 53. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	134
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	135
Tabela 55. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie ██████████	135

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z hematologicznymi działaniami niepożądanymi; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED] .....	136
Tabela 57. Liczba i odsetek chorych wymagających kontroli neutropenii; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED] .....	138
Tabela 58. Liczba i odsetek chorych wymagających modyfikacji leczenia; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED] .....	138
Tabela 59. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne niehematologiczne działania niepożądane; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED] .....	140
Tabela 60. Metodyka badań obserwacyjnych uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej erybuliny, badania [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] .....	143
Tabela 61. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do analizy; próby [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] .....	146
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań; [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] .....	148
Tabela 63. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] – opis interwencji. ....	152
Tabela 64. Mediana czasu przeżycia całkowitego; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	155
Tabela 65. Mediana czasu wolnego od progresji choroby; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	156
Tabela 66. Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	157
Tabela 67. Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	157
Tabela 68. Częstość występowania choroby stabilnej; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	159
Tabela 69. Częstość występowania progresji choroby; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	161
Tabela 70. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	163
Tabela 71. Częstość występowania klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	164
Tabela 72. Częstość występowania kontroli choroby; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	166
Tabela 73. Częstość występowania braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	167
Tabela 74. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; erybulina, badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	169
Tabela 75. Analiza wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk; erybulina, badanie [REDACTED] .....	170
Tabela 76. Analiza wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk; erybulina, badanie [REDACTED] .....	171
Tabela 77. Analiza wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk; erybulina, badanie [REDACTED] .....	172

Tabela 78. Częstość występowania przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; erybulina; badanie [REDACTED] .....	174
Tabela 79. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych; erybulina; badanie [REDACTED] .....	174
Tabela 80. Częstość występowania zgonów; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	175
Tabela 81. Częstość występowania gorączki; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	176
Tabela 82. Częstość występowania zmęczenia; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	178
Tabela 83. Częstość występowania zapalenia błon śluzowych; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	181
Tabela 84. Częstość występowania obrzęków obwodowych; erybulina; badanie [REDACTED] .....	183
Tabela 85. Częstość występowania suchości w ustach; erybulina; badanie [REDACTED] .....	184
Tabela 86. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	184
Tabela 87. Częstość występowania nudności; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	186
Tabela 88. Częstość występowania wymiotów; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	188
Tabela 89. Częstość występowania niestrawności; erybulina; badanie [REDACTED] .....	190
Tabela 90. Częstość występowania biegunki; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	191
Tabela 91. Częstość występowania zaparc; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	193
Tabela 92. Częstość występowania zmniejszenia apetytu; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	195
Tabela 93. Częstość występowania hipokaliemii; erybulina; badanie [REDACTED] .....	198
Tabela 94. Częstość występowania neutropenii; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	198
Tabela 95. Częstość występowania gorączki neutropenicznej; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	201
Tabela 96. Częstość występowania posocznicy neutropenicznej; erybulina; badanie [REDACTED] .....	202
Tabela 97. Częstość występowania leukopenii; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	202
Tabela 98. Częstość występowania limfopenii; erybulina; badanie [REDACTED] .....	204
Tabela 99. Częstość występowania trombocytopenii; erybulina; badanie [REDACTED] .....	205
Tabela 100. Częstość występowania niedokrwistości; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	205
Tabela 101. Częstość występowania bólu głowy; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	207
Tabela 102. Częstość występowania zawrotów głowy; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	210
Tabela 103. Częstość występowania zaburzeń smaku; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	211

Tabela 104. Częstość występowania neuropatii obwodowej; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	212
Tabela 105. Częstość występowania bólu stawów; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	215
Tabela 106. Częstość występowania bólu mięśni; erybulina; badanie [REDACTED] .....	216
Tabela 107. Częstość występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła; erybulina; badanie [REDACTED] .....	216
Tabela 108. Częstość występowania bólu gardła; erybulina; badanie [REDACTED] .....	216
Tabela 109. Częstość występowania kaszlu; erybulina; badania [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	217
Tabela 110. Częstość występowania utraty włosów; erybulina; badania [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	219
Tabela 111. Zmiany parametrów laboratoryjnych; erybulina; badanie [REDACTED] .....	220
Tabela 112. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności erybuliny; próby opisane w doniesieniach konferencyjnych [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED]. .....	223
Tabela 113. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań opisanych w doniesieniach konferencyjnych [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] .....	225
Tabela 114. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badań opisanych w doniesieniach konferencyjnych [REDACTED] i [REDACTED] .....	226
Tabela 115. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] oraz [REDACTED] .....	227
Tabela 116. Liczba i odsetek chorych uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie; erybulina vs iksabepilon, doniesienie [REDACTED] oraz erybulina, doniesienie [REDACTED] .....	229
Tabela 117. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną; erybulina vs iksabepilon, doniesienie [REDACTED] (i [REDACTED]) oraz erybulina, doniesienie [REDACTED] .....	231
Tabela 118. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź klinicznie istotną; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] (i [REDACTED]) .....	231
Tabela 119. Liczba i odsetek chorych uzyskujących wskaźnik kontroli choroby; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] (i [REDACTED]) .....	232
Tabela 120. Poszczególne parametry odzwierciedlające zakres ekspozycji na badany lek; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] .....	232
Tabela 121. Liczba i odsetek chorych, u których konieczna była modyfikacja dawkowania stosowanego leczenia; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] .....	233
Tabela 122. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] .....	234
Tabela 123. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] .....	234
Tabela 124. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia, związane ze stosowaną terapią; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] [REDACTED] .....	235
Tabela 125. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia $\geq 3$ . stopnia ciężkości; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] ...	235
Tabela 126. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane $\geq 3$ . stopnia ciężkości w trakcie stosowanego leczenia, związane ze stosowaną terapią; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED] .....	236

Tabela 127. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia; erybulina vs iksabepilon; doniesienia [REDACTED] i [REDACTED]	236
Tabela 128. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane ze stosowaną terapią; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED]	237
Tabela 129. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie stosowanego leczenia prowadzące do przerwania terapii; erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED]	237
Tabela 130. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa; erybulina vs iksabepilon, doniesienie [REDACTED] i erybulina, doniesienie [REDACTED]	238
Tabela 131. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neuropatia (wg poszerzonych definicji MedDRA); erybulina vs iksabepilon; doniesienie [REDACTED]	238
Tabela 132. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła neuropatia prowadząca do przerwania terapii (wg poszerzonych definicji MedDRA); erybulina vs iksabepilon; doniesienia [REDACTED] i [REDACTED]	239
Tabela 133. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano neuropatię obwodową występującą w trakcie leczenia; erybulina vs iksabepilon; doniesienia [REDACTED] i [REDACTED]	240
Tabela 134. Podsumowanie częstości działań niepożądanych na podstawie charakterystyki produktu (ChPL Halaven 2012).	242
Tabela 135. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania erybuliny....	246
Tabela 136. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [REDACTED]	254
Tabela 137. Modyfikacja dawkowania docetakselu i 5-FU w przypadku wystąpienia objawów toksyczności leczenia.	276
Tabela 138. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Myocet w przypadku zaburzeń czynności wątroby.	296
Tabela 139. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Myocet w przypadku zaburzeń czynności szpiku.	297
Tabela 140. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Myocet w przypadku zapalenia błony śluzowej.	298
Tabela 141. Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka pęcherza moczowego, NDRP i raka trzustki, podawanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną.	309
Tabela 142. Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka piersi, podawanej w skojarzeniu z paklitakselem.	309
Tabela 143. Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka jajnika, podawanej w skojarzeniu z karboplatyną.	309
Tabela 144. Leki stosowane w terapii raka piersi podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 21/12/2012).	323
Tabela 145. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.	329
Tabela 146. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.	330
Tabela 147. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	335
Tabela 148. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.	335



*Tabela 149. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie*

<i>Cochrane</i> .....	335
<i>Tabela 150. Charakterystyka (critical appraisal) badania</i> [REDACTED] .....	337
<i>Tabela 151. Charakterystyka (critical appraisal) badania</i> [REDACTED] .....	341
<i>Tabela 152. Charakterystyka (critical appraisal) badania</i> [REDACTED] .....	345
<i>Tabela 153. Charakterystyka (critical appraisal) badania</i> [REDACTED] .....	350

## 4.11 Spis wykresów

Wykres 1. Zapadalność na raka piersi w Polsce (za Didkowska 2009).....	26
Wykres 2. Chirurgiczne leczenie inwazyjnego raka piersi (Jassem 2011).....	38
Wykres 3. Schemat postępowania w uzupełniającej terapii systemowej w leczeniu inwazyjnego raka piersi (Jassem 2011). ....	42
Wykres 4. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (Jassem 2011). ....	44
Wykres 5. Schemat postępowania u chorych z miejscowym nawrotem (Jassem 2011). ....	46
Wykres 6. Schemat postępowania u chorych ze wznową regionalną (Jassem 2011). ....	47
Wykres 7. Sekwencyjne leczenie hormonalne uogólnionego raka piersi ER/PgR+ (Jassem 2011). ....	48
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji. ....	105
Wykres 9. Ryzyko wystąpienia zgonu w określonych podgrupach chorych; erybulina vs leczenie z wyboru lekarza; badanie [redacted] .....	120
Wykres 10. Metaanaliza częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	158
Wykres 11. Metaanaliza częstości występowania stabilnej choroby; badania [redacted] oraz [redacted] .....	160
Wykres 12. Metaanaliza częstości występowania stabilnej choroby utrzymującej się 6 miesięcy lub więcej; badania [redacted] oraz [redacted] .....	161
Wykres 13. Metaanaliza częstości występowania progresji choroby; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	162
Wykres 14. Metaanaliza częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	164
Wykres 15. Metaanaliza częstości występowania klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	165
Wykres 16. Metaanaliza częstości występowania kontroli choroby; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	167
Wykres 17. Metaanaliza częstości występowania braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	168
Wykres 18. Metaanaliza częstości występowania zgonów; badania [redacted] oraz [redacted] .....	175
Wykres 19. Metaanaliza częstości występowania gorączki bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	177
Wykres 20. Metaanaliza częstości występowania gorączki w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	177
Wykres 21. Metaanaliza częstości występowania gorączki w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	178
Wykres 22. Metaanaliza częstości występowania zmęczenia bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	179
Wykres 23. Metaanaliza częstości występowania zmęczenia w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	180
Wykres 24. Metaanaliza częstości występowania zmęczenia w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	180
Wykres 25. Metaanaliza częstości występowania zapalenia błon śluzowych bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted] oraz [redacted] .....	182

Wykres 26. Metaanaliza częstości występowania zapalenia błon śluzowych w stopniu 1-2; badania [redacted] oraz [redacted] .....	182
Wykres 27. Metaanaliza częstości występowania zapalenia błon śluzowych w stopniu 3-4; badania [redacted] oraz [redacted] .....	183
Wykres 28. Metaanaliza częstości występowania zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	185
Wykres 29. Metaanaliza częstości występowania zapalenia jamy ustnej w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	185
Wykres 30. Metaanaliza częstości występowania zapalenia jamy ustnej w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	186
Wykres 31. Metaanaliza częstości występowania nudności bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	187
Wykres 32. Metaanaliza częstości występowania nudności w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	187
Wykres 33. Metaanaliza częstości występowania nudności w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	188
Wykres 34. Metaanaliza częstości występowania wymiotów bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	189
Wykres 35. Metaanaliza częstości występowania wymiotów w stopniu 1-2; badania [redacted] oraz [redacted] .....	189
Wykres 36. Metaanaliza częstości występowania wymiotów w stopniu 3-4; badania [redacted] oraz [redacted] .....	190
Wykres 37. Metaanaliza częstości występowania biegunki bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	192
Wykres 38. Metaanaliza częstości występowania biegunki w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	192
Wykres 39. Metaanaliza częstości występowania biegunki w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	193
Wykres 40. Metaanaliza częstości występowania zaparć bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	194
Wykres 41. Metaanaliza częstości występowania zaparć w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	194
Wykres 42. Metaanaliza częstości występowania zaparć w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	195
Wykres 43. Metaanaliza częstości występowania zmniejszenia apetytu bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	196
Wykres 44. Metaanaliza częstości występowania zmniejszenia apetytu w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	197
Wykres 45. Metaanaliza częstości występowania zmniejszenia apetytu w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	197
Wykres 46. Metaanaliza częstości występowania neutropenii bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	199
Wykres 47. Metaanaliza częstości występowania neutropenii w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	200

Wykres 48. Metaanaliza częstości występowania neutropenii w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	200
Wykres 49. Metaanaliza częstości występowania neutropenii w stopniu 3-4; badania [redacted] oraz [redacted] .....	201
Wykres 50. Metaanaliza częstości występowania leukopenii bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	203
Wykres 51. Metaanaliza częstości występowania leukopenii w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	203
Wykres 52. Metaanaliza częstości występowania leukopenii w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	204
Wykres 53. Metaanaliza częstości występowania niedokrwistości bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted] oraz [redacted] .....	206
Wykres 54. Metaanaliza częstości występowania niedokrwistości w stopniu 1-2; badania [redacted] oraz [redacted] .....	206
Wykres 55. Metaanaliza częstości występowania niedokrwistości w stopniu 3-4; badania [redacted] oraz [redacted] .....	207
Wykres 56. Metaanaliza częstości występowania bólu głowy bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	208
Wykres 57. Metaanaliza częstości występowania bólu głowy w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	209
Wykres 58. Metaanaliza częstości występowania bólu głowy w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	209
Wykres 59. Metaanaliza częstości występowania zawrotów głowy bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted] oraz [redacted] .....	210
Wykres 60. Metaanaliza częstości występowania zawrotów głowy bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	212
Wykres 61. Metaanaliza częstości występowania neuropatii obwodowej bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	213
Wykres 62. Metaanaliza częstości występowania neuropatii obwodowej w stopniu 1-2; badania [redacted], [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	213
Wykres 63. Metaanaliza częstości występowania neuropatii obwodowej w stopniu 3-4; badania [redacted], [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	214
Wykres 64. Metaanaliza częstości występowania bólu stawów bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted] oraz [redacted] .....	215
Wykres 65. Metaanaliza częstości występowania kaszlu bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted] oraz [redacted] .....	218
Wykres 66. Metaanaliza częstości występowania kaszlu w stopniu 1-2; badania [redacted] oraz [redacted] .....	218
Wykres 67. Metaanaliza częstości występowania kaszlu w stopniu 3-4; badania [redacted] oraz [redacted] .....	219
Wykres 68. Metaanaliza częstości występowania utraty włosów bez względu na stopień ciężkości; badania [redacted], [redacted] oraz [redacted] .....	220